UNIVERSITÉ DE DAKAR

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1973 - N° 2

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE D'UNE PLANTE ANTIDIABÉTIQUE (Sclerocarya birrea)

THESE

présentée et soutenue publiquement le 14 Mars 1973

pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

(diplôme d'Etat)

par Marie Seynabou GUEYE (épouse SARR)

Pharmacien

née le 8 Août 1942 à Conakry (Guinée)

Président de Jury : Professeur H. Giono - BARBER

UNIVERSITÉ DE DAKAR

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1973 - N° 2

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE D'UNE PLANTE ANTIDIABÉTIQUE (Sclerocarya birrea)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 14 Mars 1973
pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(diplôme d'Etat)

par Marie Seynabou GUÈYE (épouse SARR)
Pharmacien
née le 8 Août 1942 à Conakry (Guinée)

Président de Jury : Professeur H. Giono - BARBER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE DAKAR

PERSONNEL HONORAIRE

DOYEN HONORAIRE	Maurice PAYET
DOYEN HONORAIRE	Robert CAMAIN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546620_0025

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE DAKAR

-o-o-o-o-o-o-o-

PERSONNEL DE LA FACULTE

DOYEN	Pr. Marc	SANKALE
PREMIER ASSESSEUR	Pr. Oumar	SYLLA
DEUXIEME ASSESSEUR	Pr. Jacques	DEMAILLE
SECRETAIRE GENERAL	Mr. André	BAILLEUL

-o-o-o-

UNIVERSITE DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MEDECINE

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE POUR L'ANNEE UNIVERSITAIRE 1972 - 1973

PROFESSEURS

M. Henri	COLLOMB	Psychiatrie
M. Paul	CORREA	Obstétrique
M. Vincent	DAN	Pédiatrie
M. Hervé	de LILLE de LOTURE	Hygiène
M. Jacques	DEMAILLE	Biochimie
M. François	DIENG	Médecine Légale
M. Biram	DIOP	Clinique Médicale
M. Jacques	LINHARD	Hématologie
M. André	MAZER	Physiologie
M. Cyprien	QUENUM	Anatomie Pathologique
M. Marc	SANKALE	Clinique Médicale
M. Henri	TOSSOU	Urologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. Alioune Badara	DIOUF	Chirurgie Générale
M. Bertène	JUMINER	Parasitologie
M. Paul	MENYE	Cancérologie

PROFESSEURS EN SERVICE EXTRAORDINAIRE

M. Guy	GRAPPIN	Chirurgie Dentaire
M. Paul	GIRARD	Neurologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Claude	ARGENSON	Anatomie
M. André	BELLOSSI	Biophysique
Mme Monique	CASTETS	Bactériologie
M. Joseph	DIALLO	Ophtalmologie
M. Samba	DIALLO	Parasitologie
M. Ibrahima	DIOP MAR	Maladies Infectieuses
M. Michel	DUMAS	Neurologie
M. Ibrahima	FAYE	Dermatologie
M. Samba	GUEYE	Anesthésiologie
M. Papa	KOATE	Cardiologie
M. Jean Jacques	PAPY	Physiologie
M. Idrissa	POUYE	Orthopédie Traumatologie
M. Abdou	SANOKHO	Pédiatrie
M. Gabriel	SENGHOR	Pédiatrie
M. Ahmédou	SOW	Médecine Interne
M. Georges	SOURDILLE	Ophtalmologie
M. Georges	SPAY	Chirurgie
M. René	ZINSOU	Obstétrique

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. Philippe	ANTHONIOZ	Histologie
M. Babacar	DIOP	Psychiatrie
M. Lamine	DIOP	O. R. L.
M. Ibrahima	SECK	Biochimie

PROFESSEUR 1° GRADE

M. Jean	BARNAUD	ChirurgiDentaire

CHEFS DE TRAVAUX

M.	Jacques	ARNOLD	Histologie
Mme	Georgette	DIEBOLT	Hématologie
M.	Papa Demba	N'DIAYE	Anatomie Pathologique
M.	René	N'DOYE	Biophysique
M.	Samba	DIOP	Médecine Préventive
Mme	Yvette	VEZARD	Bactériologie
M.	Abdoul Biram	WANE	Biochimie

ASSISTANTS DE FACULTE

ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

M.	Antoine	ABONDO	Anatomie Pathologique
M.	Souleymane	BASSABI	Ophtalmologie
M.	Fadel	DIADHIOU	Obstétrique
M.	Pierre	DRUILHE	Parasitologie
M.	Mohamadou	FALL	Pédiatrie
M.	Joseph	LAUROY	Obstétrique
M.	Jean-Pierre	MARCHAND	Dermatologie
M.	Aristide	MENSAH	Urologie
M.	Henri	RUSCHER	Clinique Médicale
M.	Abdou Rahmane	SOW	Maladies Infectieuses
M.	Lamine Moussa	SOW	Pathologie Chirurgical
M.	Papa	TOURE	Chirurgie

ATTACHES DE FACULTE - ASSISTANTS DE

SCIENCES FONDAMENTALES

M.	Lamine	DIAKHATE	Histologie
Mme	Madeleine	DUCLOS	Biophysique
M.	Christian	RACCURT	Parasitologie
M.	André	REYNAUD	Chirurgie Dentaire
M.	Abibou	SAMB	Bactériologie
M.	Sadio	SYLLA	Anatomie
M.	Abdou Aziz	THIAM	Biochimie Médicale
Mme	Fatou	TOURE	Physiologie
M.	Ibra Mamadou	WANE	Physiologie
Mme	Conception	STIEVENARD	Psychologie

ATTACHES-CHEFS DE CLINIQUE

M.	Oumar	BAO	Clinique Médicale
M.	Djimathie	COLY	Clinique Médicale
Mme	Dorothée	de MEDEIROS	Hygiène/Santé Publique
M.	Saliou	DIA	Psychiatrie
M.	Adrien	DIOP	Chirurgie
M.	Papa Massal	DIOP	Obstétrique
M.	Abdou Rahmane	KANE	Pneumophtisiologie
M.	Seydouba	KONATE	Neurologie
Mme	Monique	LEFEVRE PESCHER	Clinique Médicale
M.	Ibrahima	NIANG	Pédiatrie
M.	M'Baye	N'DOYE	Electro-Radiologie
M.	Gérard	TOURAME	Psychiatrie

UNIVERSITE DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

PHARMACIE

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

1972 - 1973

PROFESSEURS

M.	Humbert	GIONO-BARBER	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M.	Jacques	JOSSELIN	Biochimie Pharmaceutique
M.	Joseph	KERHARO	Botanique et Pharmacognosie
M.	Oumar	SYLLA	Pharm. Chimique et Chim Organ.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	Georges	GRAS	Toxicologie
M.	Henri	PINATEL	Chimie Analytique

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M.	François	FAURAN	Physique

MAITRE-ASSISTANT

Mme	Paulette	GIONO-BARBER	Pharmacodynamie

CHEF DE TRAVAUX

Mlle	Urbane	TANGUY	Chimie Organ. et Pharm. Chim.

ASSISTANTS DELEGUES DANS LES FONCTIONS

CHEFS DE TRAVAUX

Mme Elisabeth	DUTRUGE	Biochimie Pharmaceutique
Mme Marie José	FAURAN	Physique
M. Guy	MAYNART	Botanique
Mme Arlette	QUENUM	Zoologie
Mlle Catherine	PELLISSIER	Chimie Analytique

ASSISTANTS

M. Mamadou	BADIANE	Chimie Organique
Mme Suzanne	KARAM	Pharmacie Galénique
Mme Aïssatou	LY	Pharmacodynamie
Mme Janine	MONDAIN	Chimie Analytique et Toxicologie
Mme Anne	TOURAME	Biochimie Pharmaceutique
M. Mohamed	BANGOURA	Chimie Organique

-o-o-o-o-o-

" Par délibération, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation ".

A LA MEMOIRE DE MON PERE, Abdou Khassim GUEYE

Il a consacré le meilleur de lui- même à notre éducation.

Il a veillé à nous donner un bagage intellectuel suffisant pour nous libérer tant matériellement que spirituellement. Nous ne saurions mieux perpetuer son souvenir, qu'en respectant les principes qu'il nous a enseigné.

A MA MERE

Elle s'est imposé de réels sacrifices pour ses enfants, et son courage dans les jours difficiles a été d'un grand secours pour moi.

Elle m'a communiqué le désir de vérifier le pouvoir des médications traditionnelles et m'a sans cesse prodigué des encouragements pour la voie choisie.

Qu'elle trouve ici un faible témoignage de mon attachement profond.

A EL HADJ Ousmane SARR

Sans sa compréhension, son soutien et ses conseils, ces recherches n'auraient pas abouti.

Toute ma tendresse.

A MIMI, ELISA, YEYETTE
A JUPITER,
A RENE N'DOYE

Un signe de sincère et fraternelle affection.

A Paul Maguéye GUEYE,
A Babacar Khassim,
A tous mes neveux et nièces,
A tous les Jeunes Sénégalais

Demain leur appartient, même si aujourd'hui paraît si sombre.

Puissent-ils renforcer leur conscience afin que leurs actes et leurs travaux soient toujours dirigés vers le bien et la dignité de leur peuple.

Un témoignage de notre foi en eux et du respect qu'ils nous inspirent.

Au DOCTEUR Iba Mar DIOP et à SON EPOUSE,

Avec toute notre gratitude pour leur présence et leur attachement jamais démentis.

A Cheikh Saadibou DIOP

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Au PERSONNEL DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE
Aux TRAVAILLEURS DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Pour leur collaboration et pour la précieuse sympathie qu'ils ont toujours manifestée à notre égard.

Qu'ils en soient remerciés.

A Cathy DIENG

Qui a assuré le travail fastidieux de dactylographie de cette thèse.

Mes remerciements.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur J. KERHARO
Professeur de Botanique et Matière Médicale

Vous nous avez toujours accueilli aimablement et vos travaux sur les plantes médicinales africaines nous ont été d'un grand secours.

Nous vous exprimons nos sincères remerciements.

Monsieur le Professeur O. SYLLA
Professeur de Pharmacie Chimique et de Chimie Organique
Premier Assesseur

Vous nous avez encouragé à faire des études pharmaceutiques et vous avez accepté, avec plaisir de siéger à notre jury de thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

Monsieur le Doyen M. SANKALE
Professeur de Clinique Médicale

Vous nous avez montré une preuve d'estime en acceptant de faire partie de notre jury.

Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur H. GIONO-BARBER

L'exceptionnelle valeur de votre enseignement et la rigueur scientifique de vos travaux de recherche nous ont séduit, au cours de nos études pharmaceutiques.

Vous nous avez accueilli avec bienveillance conseillé et encouragé tout au long de l'élaboration de ce travail.

Nous vous en sommes reconnaissante et vous ex exprimons notre gratitude pour avoir accepté de présider notre soutenance de thèse.

I N T R O D U C T I O N

En décembre I942, dans une conférence sur les drogues africaines à l'Institut Français d'AFRIQUE NOIRE, Monsieur J.L. TOURNIER constatait : " malheureusement, le continent africain, particulièrement l'A.O.F., est pauvre en produits connus, sans doute parce qu'il a été colonisé fort tard, à une époque où nous arrivaient depuis lontemps, avec les épices, de nombreuses drogues d'ASIE. l'AMERIQUE, à son tour nous livre ses richesses. Et quand nous vînmes en AFRIQUE, l'habitude était prise de trouver ailleurs les matières premières nécessaires à notre thérapeutique. D'autre part, les drogues minérales, si employées en ORIENT et en CHINE font pratiquement défaut ici ".

Tandis que P. HUARD et M. WONG (5I) observant que la matière médicale chinoise était très peu connue en FRANCE, citent E. BALAZS " la sinologie s'est contentée très longtemps, trop longtemps, de n'étudier que la fine fleur de la société chinoise. On comprend l'impatience de connaître la philosophie, les religions, la poésie et les arts d'une société naguère érotique. Mais l'exclusive capricieuse est frappée de lourdes pénalités. Les expressions les plus ténues, les plus complexes de la vie intellectuelle d'une civilisation restent réfractaires aux tentatives d'explication si l'on néglige la vie tout court des hommes qui l'ont créée ".

./...

Plus près de nous, L.P. AUJOULAT (4) observe : " pendant longtemps, les médecins d'EUROPE n'ont pas eu le temps (ou peut-être le goût) de se pencher sur les valeurs traditionnelles de la médecine africaine ; faut-il les accuser d'avoir voulu tout submerger ? Même s'il n'y avait eu chez eux que des dispositions favorables à l'égard des guérisseurs et de leurs pratiques, il est indéniable que l'apparition de techniques scientifiques et de moyens médicaux modernes suffisait à faire reculer le domaine des médecines d'autrefois ".

Beaucoup avancent que seule, la réputation pittoresque de l'emploi populaire des drogues anciennes a détourné les esprits sérieux de leur étude. En fait, l'approfondissement de ce domaine n'était pas utile au colonisateur qui par contre s'est penché sur l'introduction de cultures de plantes médicinales étrangères dans des pays tels que la COTE D'IVOIRE (Thévétia, Quinquinas), la GUINEE (Quinquinas, Chaulmoogras, Holarrhena), le CONGO ex-BELGE (Quinquinas, Chrysantheme insecticide...), afin d'obtenir des matières premières nécessaires à leur industrie pharmaceutique.

L'accession à l'indépendance nationale n'a en général pas entraîné de grands changements de cet état de choses. Nous pouvons seulement remarquer qu'actuellement, la recherche systématique concernant les plantes médicinales est un domaine presque inexploré aux mains des autochtones, bien qu'elles aient acquis depuis quelques temps un attrait tout nouveau. Témoins, les thèmes choisis par la section Pharmacie aux Journées Médicales de DAKAR (VIèmes et VIIèmes Journées). De même les prospections de l'O.R.S.T.O.M. dans les pays francophones sur l'inventaire des flores et des plantes médicinales indigènes.

./...

Les états africains ont compris la nécessité d'évaluer leurs ressources en matières de drogues végétales. Ainsi, on peut noter l'organisation du premier symposium inter-africain sur les pharmacopées traditionnelles et les plantes médicinales africaines (DAKAR, 25-29 Mars 1968), sous l'égide de l'Organisation de l'Unité Africaine (O.U.A.). Sur le plan régional, un projet de création d'un institut de recherches sur les plantes médicinales à BAMAKO, faisait l'objet d'études par l'Organisation des Etats Riverains du SENEGAL (O.E.R.S.). Cependant, lorsqu'on se penche sur les rapports effectués lors des réunions qui se sont tenues ces dernières années, on est frappé par leur pauvreté en matière de vérification expérimentale des indications traditionnelles des drogues. Dans certains pays, comme par exemple le NIGERIA, un travail d'investigations chimiques, relativement important, a été effectué ; dans d'autres, comme le SENEGAL, c'est le travail ethnobotanique qui a été le plus poussé.

Cependant nulle part une véritable recherche d'équipe n'a été entreprise. Nombre de pays possèdent des Instituts ou des Laboratoires de recherches mais ces organismes fonctionnent dans l'isolement total, et n'abordent qu'un aspect de l'approche des plantes médicinales (chimique, ethnobotanique, clinique...) ; il n'existe pas d'échanges entre les uns et les autres, pas de communication des résultats ; de ce fait, il est certain que tant qu'il en sera ainsi, les pays africains ne pourront tirer parti de leurs drogues.

La thérapeutique traditionnelle implique l'usage de simples (feuilles, tiges ou graines de plantes), de parties animales , et de phé-

./...

nomènes métaphysiques ; elle représente toujours le seul recours des populations isolées dans la brousse, livrées à des maladies aussi nombreuses que meurtrières. Seule elle a contribué à la survie des peuples d'AFRIQUE. La connaissance des drogues utilisées s'avère nécessaire pour plusieurs raisons :

- de telles préparations, couramment utilisées de nos jours, sont potentiellement dangeureuses puisque leur pureté et les doses correctes ne peuvent être garanties ; leur degré de toxicité et leurs effets secondaires ne sont pas connus. Il suffit de se rendre dans n'importe quel grand marché d'AFRIQUE NOIRE pour mesurer l'importance des plantes dans la médecine populaire. Les herboristes foisonnent et offrent à leur clientèle un échantillonage varié de plantes ; ils sont toujours prêts à conseiller le malade, et il n'est pas rare d'être témoin de véritables consultations avec pose du diagnostic et prescription du remède.

- c'est en partant de telles informations que la médecine moderne a donné une place de choix à des plantes telles que : Strophantus Rauwolfia, Holarrhena, Euphorbia hirta... Les pages des pharmacopées contemporaines comprennent des médicaments comme l'atropine, la digitaline, la pilocarpine, le kinkeliba... issus de médecines traditionnelles."En AMERIQUE et dans les pays européens, le brillant essor de la chimie de synthèse paraît quelque peu ne laisser à la thérapeutique par les plantes qu'un intérêt historique. Cependant qu'aux problèmes posés par la maladie à l'homme moderne, le monde végétal est capable d'apporter des solutions intéressantes. Bien souvent, les plantes ont fourni des médicaments précieux, directement utilisables. Pour ne citer que quelques exemples :

./...

- dans l'éréthisme cardiovasculaire, l'aubépine garde toute sa valeur ;
- dans les cardiopathies, les hétérosides cardiotoniques restent inimitables ;
- contre l'insomnie, l'angoisse, de bons sédatifs sont la passiflore, les rauwolfia, la valériane, voire le tilleul ;
- avec la kbelline, l'Amnis visnaga agit comme vasodilatateur des coronaires ; c'est aussi, de même que la réglisse, un protecteur de l'estomac ;
- le domaine des désordres endocriniens et celui des maladies psychiatriques sont même abordés ; des tentatives sont faites pour découvrir des plantes anticancéreuses, antivirales ; tandis que des végétaux supérieurs à propriétés antibactériennes ont déjà été découverts ".

- beaucoup de médicaments sont à base de plantes que l'on trouve couramment sur nos marchés. Ainsi " thevina " *(a)* est constitué de l'hétéroside cardiotonique du Thevetia nereïfolia ; " roquessine " *(b)* est à base de connessine, alcaloïde de Holarrhena africana. Des drogues médicinales végétales, pratiquement similaires à celles utilisées dans les pays étrangers sortent chaque année par kilogrammes de certains pays africains, en contre partie de sommes minimes, pour y revenir sous forme de produits pharmaceutiques pour lesquels des prix élevés sont payés.

- les pays africains en général sont entièrement tibutaires de l'EUROPE ou des ETATS UNIS en matière de médicaments. Dans ce domaine ils ne constituent qu'un marché d'écoulement de produits de l'industrie pharmaceutique étrangère ; situation qui n'entraîne que des inconvénients. Et seule, l'exploitation rationnelle des produits locaux peut y remédier.

(a) - Laboratoires DELALANDE
(b) - Laboratoires ROQUES

Nous avons voulu entreprendre ce travail en AFRIQUE, avec les seuls moyens dont nous disposions sur place, afin de mieux nous rendre compte des possibilités réelles et d'apporter notre contribution au problème de la santé des populations africaines et donc au problème des médicaments qui ne peut être conçu à la manière occidentale. Nous avons procédé à l'étude d'une plante réputée antidiabétique, Sclerocarya Birrea.

Jusqu'à la moitié du XXéme siècle, le traitement du diabète gras reposait essentiellement sur le régime. Les nombreux produits proposés, : extraits pancréatiques, préparations végétales, étaient sans grande action. La découverte des substances actives par voie orale a profondément modifié les possiblités thérapeutiques et a permis dans de nombreux cas un contrôle satisfaisant de la maladie.

Cependant, le contexte socio-économique et les comportements alimentaires traditionnels rendent difficile la poursuite d'un traitement régulier.

Le régime semi-libre est dans la majorité des cas une nécessité mal comprise par le patient. Ainsi, malgrè d'incontestables progrès, la thérapeutique du diabète reste encore imparfaite. Lorsqu'on peut les appliquer, les moyens classiques (insuline, sulfamides, biguanides seuls ou associés) permettent généralement une stabilisation efficace donnant au diabète la possibilité de poursuivre une vie normale, retardant l'apparition des complications et améliorant nettement la survie. Mais dans la majorité des cas, l'impossibilité pour beaucoup de suivre un régime ou de payer des médicaments, fait que le diabète reste une maladie grave car invalidante et limitant l'espérance de vie des malades en raison des complications dégénératives (117).

./...

Plus nombreux qu'on ne le croit sont les malades qui mettent leurs espoirs dans les plantes dites antidiabétiques, celles-ci restant pour le scientifique dans le domaine des intouchables, car non encore assez étudiées, assez cernées.

L'interférence des médications indigènes à base de plantes est certaine dans le traitement du diabète sucré (I3I) et l'étude de ces plantes se révèle urgente, soit pour les utiliser d'une façon rationnelle avec le maximum d'efficacité, soit pour les démythifier.

Notre contribution dans ce domaine consiste en une expérimentation pharmacodynamique qui va nous permettre de comparer les modalités d'action du S. birrea, avec celles des antidiabétiques courants. Dans ce but, nous exposons d'abord des généralités bibliographiques concernant le diabète sucré, le mode d'action de l'insuline, des sulfamides hypoglycémiants et des biguanides antidiabétiques, et une revue des études effectuées sur certaines médications d'origine végétale.

Nous abordons ensuite nos travaux personnels en décrivant le matériel et les méthodes utilisés par nous ; puis nous exposons les résultats expérimentaux de nos recherches, résultats qui vont nous conduire à un essai d'interprétation du mode d'action de la poudre de feuilles de Sclerocarya birrea.

P R E M I E R E P A R T I E

DIABETE SUCRE et MEDICATIONS ANTIDIABETIQUES

CHAPITRE I

LE DIABETE SUCRE

I - RAPPEL : REGULATION DE LA GLYCEMIE (23, I30)

A un moment donné, la concentration du glucose sanguin représente un équilibre entre la vitesse à laquelle ce sucre entre dans le sang et la vitesse à laquelle il le quitte.

La persistance d'une glycémie relativement stable implique la mise en jeu d'une série de mécanismes conduisant à un réajustement constant de la production de glucose vis à vis de sa consommation.

Un apport massif de glucose, créera une hyperglycémie et entraînera :

- son stockage lacunaire,
- son stockage hépatique et musculaire sous forme de glycogène,
- sa conversion en lipides pour former les graisses du tissu conjonctif,
- une glycosurie si le seuil de réabsorption du tube proximal rénal est dépassé.

./...

Une baisse notable du glucose sanguin, créant une hypoglycémie, va au contraire produire :

- la mobilisation du sucre lacunaire,
- la transformation du glycogène hépatique,
- la synthèse de glucose endogène aux dépens d'un matériel non glucidique : acides aminés, lactate, pyruvate, glycérol, lipides (néoglucogénèse hépatique).

La mise en jeu des différents mécanismes (systèmes hormonaux, systèmes nerveux) est en rapport avec le taux de glucose sanguin qui représente le facteur autorégulateur de la glycémie : pancréas et surrénales étant les éléments capitaux de cette régulation, le système nerveux n'intervenant que lorsqu'une réaction rapide est nécessaire.

L'accent doit être mis ici sur l'influence prépondérante qu'exerce le taux de la glycémie sur la nature des réactions de l'organisme vis à vis des substances hypoglycémiantes : cette influence ne se limitant pas à la stimulation ou à l'inhibition des actions neurohormonales, mais s'étendant par suite de l'automatisme chimique, à toutes les réactions biochimiques faisant intervenir directement ou indirectement le glucose sanguin. C'est à des différences portant sur la glycémie initiale que pourrait être rattachée " l'incohérence " de tant de résultats expérimentaux, le caractère variable et souvent contradictoire des observations faites sur des animaux normaux opposées aux constatations effectuées sur des sujets diabétiques (32).

./...

En effet, dans l'organisme animal normal, toutes les hormones participant à la régulation de la glycémie et au métabolisme des glucides, fonctionnent d'un façon si harmonieuse que le glucose sanguin se trouve maintenu à son taux normal. Dès que l'une de ces glandes est altérée, sa production hormonale est troublée, et il y a retentissement sur la glycémie ; mais l'organisme est doué de prodigieuses propriétés adaptatives : le bilan vient-il à pencher d'un côté, aussitôt la sécrétion d'hormones antagonistes se trouve modifiée de telle sorte que la glycémie ne varie que le moins possible.

C'est pourquoi souvent, surtout lorsque l'on ne possède aucun renseignement, en particulier sur les doses à utiliser, les tests d'hypoglycémie provoquée chez l'animal normal sont décevants. Par contre si l'équilibre obtenu par le jeu hormonal est rompu (épreuves d'hyperglycémie provoquée), le trouble produit sera alors facilement objectivé par des dosages du sucre sanguin. Il sera donc ainsi possible de mettre en évidence l'action des drogues vis à vis des "désordres" que l'injection de substances hyperglycémiantes entraîne.

Il est évident de ce point de vue, que la sécrétion d'une hyperglycémie permanente est encore plus intéressante.

II - LE DIABETE SUCRE (14, 117)

Communément, c'est un trouble du métabolisme des glucides avec augmentation du sucre sanguin et glycosurie.

./...

La découverte du rôle du pancréas, qui secrète la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme, a fait de cette glande le centre de toutes les recherches concernant le diabète sucré.

Les différentes manifestations et les variétés cliniques du syndrôme étant classées selon la disparition plus ou moins complète de la secrétion du pancréas endocrine. Et suivant que la tolérance aux hydrates de carbone était plus ou moins élevée, on se trouvait en présence de formes légères sans grandes conséquences organiques, ou de formes graves avec acidocétose.

Une telle conception résultait des travaux de plusieurs chercheurs dont :

- CAWLEY (I788) : constatations anatomocliniques conduisant à établir une relation de cause à effet entre l'évolution d'un diabète et les altérations du pancréas.

- LANGHERANS (1869) : découverte d'îlots pancréatiques.

- VON MEHRING et MINKOWSKI (1889) : création d'un diabète expérimental chez le chien après une pancréatectomie totale.

- VON MEHRING et BEST (1921) : première extraction de l'insuline à partir du pancréas endocrine du chien, l'extrait obtenu corrigeant les troubles consécutifs à la pancréatectomie.

Les progrès actuels de la biochimie dans le domaine de l'exploration des métabolismes et du dosage de l'insulinémie par des méthodes

./...

biologiques et surtout radioimmunologiques (YALOW et BERSON), ont démontré que l'interprétation de la maladie en fonction de l'insulino-secrétion pancréatique devait être abandonnée. Ceci pour plusieurs raisons, dont :

- dans le plus grand nombre de diabètes, on observe paradoxalement une hyperinsulinémie . En outre, à la suite d'examens effectués sur des sujets morts accidentellement, d'une autre cause que leur diabète, WRENSHALL (G.A.), BOGOCH (A) et RITCHIER (R.C.) ont observé que dans 75 % des cas, le pancréas contenait de l'insuline.

- au cours du diabète, l'ensemble du métabolisme est touché (hydrocarboné, lipidique, protidique et hydrominéral) et il y a des répercussions sur toutes les fonctions vitales (circulatoire, cérébrale, rénale, et gastro-intestinale). La maladie s'étend au-delà d'un trouble de l'équilibre glucidique. L'insuline étant une hormone anabolisante par excellence, elle intervient dans la lipidogénèse et dans la synthèse des protéines.

- les études familiales et génétiques confirment l'influence déterminante de l'hérédité dans la génèse de la maladie.

Ainsi, le diabète sucré est caractérisé par sa complexité et il est facile de saisir l'imperfection des classifications prenant comme référence l'âge, le type nutritionnel ou le taux d'insuline, puisqu'il existe de nombreuses variétés cliniques et qu'il ne semble pas que le système glycorégulateur hypoglycémiant réponde à une loi du tout ou rien.

./...

Cependant, malgrè l'ignorance des mécanismes élémentaires et du déterminisme génétique, le diabète sucré peut être présenté comme caractérisé par un trouble de la perméabilité au glucose des cellules musculaires et adipeuses consécutif à un défaut d'insuline (qu'il s'agisse d'une insuffisance de sa production ou de son activation périphérique) ; le résultat final de ce trouble étant l'hyperglycémie.

On pourra alors dire que le diabète apparaît comme la révélation plus ou moins précoce, spontanée ou provoquée par des facteurs favorisants ou exogènes d'une altération généralement héréditaire du métabolisme des glucides.

Des recherches poursuivies dans des familles de diabétiques ont abouti à déterminer pour la maladie des stades différents pouvant ou non se succéder dans le temps. Ce sont (34) :

- le prédiabète : les épreuves biologiques les plus fines ne montrent aucune anomalie du métabolisme glucidique.
- le diabète infraclinique : anomalie de la glucorégulation mise en évidence par l'épreuve cortisone glucose de FAJANS et CONN.
- le diabète latent : glycémie à jeûn normale mais trouble glycorégulateur attesté par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée au glucose per os.
- le diabète franc : manifestations cliniques (hyperglycémie, glycosurie..) à des degrès différents, avec ou sans acidose.

Le passage de l'un ou l'autre stade n'étant pas obligatoire et pouvant se faire dans un temps plus ou moins long, parfois très court chez les sujets jeunes.

CHAPITRE II

MEDICATION ANTIDIABETIQUE COURANTE (MODALITES D'ACTION)

Les moyens classiques de traitement permettent dans la majorité des cas un contrôle satisfaisant du syndrôme hyperglycémie-glycosurie.

Mais rappelons le, le diabète ne se résume pas à ces troubles de la glycorégulation (qui n'en sont que la manifestation la plus apparente) et comporte des désordres métaboliques plus complexes.

Associés à un régime alimentaire approprié, deux groupes de médicaments sont couramment utilisés : l'insuline et les antidiabétiques de synthèse (sulfamides biguanides). Nous allons, dans les paragraphes qui suivent, en étudier les modalités d'action, du moins passer en revue les connaissances actuelles sur les modalités d'action de ces produits.

I - INSULINE

a) Insuline et glycémie :

Etant facilement détruite par les enzymes digestifs, on ne peut l'administrer par voie orale. La voie habituelle étant sous cutanée ; on utilise exceptionnellement la voie intraveineuse, surtout dans les cas de coma-diabétique.

./...

L'injection d'insuline fait baisser le taux de sucre sanguin, tant chez l'animal normal que chez le diabétique, c'est la donnée fondamentale de l'action de l'hormone. (91)

S'il y a surdosage, la baisse de la glycémie peut aller jusqu'au coma hypoglycémique avec troubles nerveux (excitation, anxiété, convulsions). D'où la nécessité d'une surveillance très attentive de la posologie.

b) - Insuline et foie :

Dans une revue des travaux effectués pour rechercher le rôle de l'insuline sur le métabolisme hépatique du glucose, MADISON (79) arrive à la conclusion suivante : l'hormone a une action immédiate et profonde sur la glycogénèse, aussi valable chez le sujet normal que chez le diabétique.

Le taux de glycogène hépatique augmente chez un animal dépancréaté qui reçoit de l'insuline, selon HEDON et LOUBATIERES (45).

DE DUVE ET BOUKAERT (I2 - 32) injectent à l'animal normal et à l'animal hépatectomisé une forte dose d'insuline puis ils déterminent la quantité de glucose nécessaire en injection lente et continue pour maintenir la glycémie à la normale (méthode de compensation normoglycémique).

Cette quantité étant nettement plus importante chez l'animal normal, DE DUVE en conclut que la disparition hépatique du glucose existe et est, au taux normoglycémique, quantitativement plus grande que sa dis-

./...

parition périphérique. L'insuline apparaît donc capable non seulement d'arrêter la libération de glucose par le foie, mais encore d'inverser le mouvement hépatique du glucose.

Du point de vue biochimique, l'action sur la glycogénèse est due à une stimulation directe de la glucokinase hépatique et de l'hexokinase, enzymes catalysant la transformation du glucose sanguin en glucose 6-phosphate.

c) - Insuline et utilisation périphérique du glucose :

L'augmentation de la consommation musculaire du glucose sous l'influence de l'insuline a été démontrée expérimentalement in vivo et in vitro.

In vivo, des perfusions de muscles squelettiques (trains postérieurs de chien) avec du sang homologue défibriné ont été faites par H. BENARD et coll. (91) qui ont mis en évidence l'influence de l'adjonction de petites quantités d'insuline dans le sang perfusant.

In vitro, GEMMILL et HAMMAN (1941) ont été les premiers à montrer l'accroissement de la consommation de glucose par le diaphragme isolé de rat en présence d'insuline. Leurs travaux ont été confirmés par de nombreux chercheurs (108 - 109 - 140). De même CROFFORD et coll. (27 - 28), MARTIN et coll. (85) et WINEGRAD et coll. (146 - 147) démontrent expérimentalement que l'insuline accélère le transport du glucose extracellulaire à travers la membrane des cellules du tissu a-

./...

dipeux et augmente l'utilisation du sucre.

Cette action sur la perméabilité cellulaire est aussi valable pour le tissu musculaire. L'insuline favorise également la réaction hexokinasique, au niveau du muscle et du tissu adipeux, en s'opposant à l'action inhibitrice de l'hypophyse. Ceci découle des travaux de PRICE et coll. (105).

Nous n' avons envisagé jusqu'ici que le métabolisme des glucides. Or l'injection d'insuline à l'animal diabétique réduit la cétose et l'azotémie, signes de catabolisme lipidique et protidique.

L'insuline favoriserait dans ce domaine la synthèse des protéines tissulaires à partir des aminoacides (83), ainsi que la synthèse des acides gras (111). BRADY et coll. (15) ont montré qu'in vitro, cette synthèse à partir de fragments à deux atomes de carbone est très diminuée en présence de tissu hépatique d'un animal diabétique.

d) Secrétion physiologique de l'insuline (91)

Cette secrétion serait soumise à un double contrôle : nerveux et humoral.

- Contrôle nerveux : action stimulante du pneumogastrique (ZUNZ et La BARRE) et inhibitrice du sympathique (SENDRAIL).
- Contrôle humoral : c'est le plus important, ils constitue une véritable autorégulation (GAYET). Le pancréas greffé vasculairement sur

./...

la circulation carotidojugulaire d'un chien dépancréaté, ramène la glycémie de cet animal à la normale et l'y maintient sous la seule influence apparente du taux du glucose sanguin.

L'hyperglycémie provoquée par l'administration de glucose est suivie d'une hypoglycémie tardive généralement considérée comme secondaire à l'hypersecrétion réactionnelle de l'insuline.

BODO et coll. (11) ont mis en évidence le fait que durant une perfusion d'insuline exogène chez le chien, l'augmentation de la production de glucose en réponse à l'hypoglycémie n'a lieu qu'après la fin de la perfusion d'insuline.

Outre le glucose, d'autres facteurs stimulent ou inhibent la secrétion d'insuline. Nous les citons dans le tableau ci-dessous, d'après J. TEPPERMAN (130)

LIBERATION D'INSULINE	
Stimulée par :	Inhibée par :
- Glucose	- Adrénaline
- Fructose	- Noradrénaline
- Acides aminés	- d - Mannoheptulose
- Glucagon	- Diazoxide
- Sulfonylurées	- Vagotomie
- 3', 5' A M P Cyclique	
- Pancréozymine	
- Stimulation vagale	

II - SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

a) - Sulfamides et glycémie :

Chez l'animal normal, quelle que soit la voie d'administration, les sulfamides antidiabétiques produisent une hypoglycémie (64 - 65). Ils sont sans action hypoglycémiante chez l'animal totalement dépancréaté ou n'ont aucun effet sur la glycémie des animaux dont toutes les cellules bêta d'îlots de LANGHERANS ont été détruites par l'alloxane (64 - 65 - 66). Par contre, ils conservent une partie de leur activité si des cellules bêta ont été préservées (cas du diabète méta-alloxanique modéré) ou si la pancréatectomie est partielle (67 - 68 - 69 - 70 - 71 - 72).

b) - Sulfamides et pancréas endocrine :

L'hypoglycémie consécutive à l'administration de sulfamides est due à la stimulation des cellules insulinosécrétrices du pancréas.(64-65-66 - 74)

Les courbes d'hypoglycémie produites par les différents composés sulfamidés chez l'animal normal sont comparables dans leur allure générale et quelquefois dans leur détail à celles produites par l'injection d'insuline soluble retard (77).

In vivo, chez le chien anesthésié, les sulfamides hypoglycémiants entraînent une élévation considérable et prolongée de l'insuline like activité (I.L.A.) ou de l'insuline radio-immunoréactive (I.R.I.) du sang de la veine efférente du pancréas, suivant les expérimentations de LOUBATIERES et coll. (78)

./...

Ces mêmes auteurs ont aussi mis en évidence in vitro, en utilisant la technique dite du pancréas isolé et perfusé, le fait que par addition au liquide de perfusion d'un sulfamide hypoglycémiant, il y a insulinosecrétion nette. (78)

De plus, l'examen au microscope électronique de tissu pancréatique montre que les sulfamides hypoglycémiants entraînent une dégranulation des cellules bêta, la migration des granulés d'insuline vers la membrane cellulaire et leur éjection dans les capillaires pancréatiques (WILLIAMSON et coll.) (145)

COORE et coll. (24) ont montré que sous l'influence des sulfamides hypoglycémiants , des fragments de tissu pancréatique normal, cultivés in vitro libèrent de l'insuline dans le milieu de culture. Selon les travaux de SAMOLS et coll. (115), les sulfamides hypoglycémiants auraient une action inhibitrice sur la secrétion de glucagon des cellules alpha du pancréas.

D'après VON HOLT et coll. (49), le 2254 RP (2p. aminobenzène sulfamido 5 isopropylthiodiazol) produirait chez le Rat et le Lapin une destruction des cellules alpha du pancréas.

LOUBATIERES et coll. (73) ont mis en évidence une dégranulation des cellules alpha du pancréas après une injection de 2254RP chez le Rat et le Lapin.

c) - Sulfamides et glandes diverses :

Ni les capsules surrénales, ni la thyroïde, ni les parathyroïdes, ni les glandes sexuelles, ni l'hypophyse, ni le foie ne sont

./...

strictement nécessaires pour que se manifeste l'action hypoglycémiante des sulfamides. (72 - 75)

A forte dose, les sulfamides stimuleraient directement la médullosurrénale. Ainsi, après injection intraveineuse de tolbutamide (0,1 - 0,4 mg/kg) BÄNDER (5) observe une dégranulation des cellules adrénalinosecrétrices.

Ceci explique que la surrénalectomie totale rend l'animal très sensible à l'action des sulfamides.

L'hypoglycémie produite par les sulfamides peut être abolie par injection d'adrénaline mais non d'hydrocortisone. (5)

d) - Sulfamides et utilisation périphérique du glucose :

De nombreuses études in vitro de l'effet produit par l'addition de sulfamides sur la consommation de glucose à partir d'un milieu tamponné d'incubation, et son utilisation ultérieure par le muscle ou le tissu adipeux en l'absence d'insuline exogène ont conduit à des résultats contradictoires.

Une synthèse des nombreuses données expérimentales a été réalisée par DUCAN et coll. (30) et par PFEIFFER et coll. (102). Voici leurs conclusions : en général, il y a peu ou pas d'effet quand le sulfamide est présent en concentration comparable à celle du sang (10 - 15 mg %), nécessaire à la mise en évidence d'une action hypoglycémiante in vivo.

./...

De plus, l'alloxanisation préalable de l'animal élimine toute réponse.

In vivo, l'action des sulfamides sur le métabolisme du muscle a été étudiée en mesurant la différence artérioveineuse du taux de glucose dans les grands muscles et en déterminant le glycogène musculaire. Comme dans les expériences in vitro, des résultats contradictoires furent observés et ne peuvent servir à élucider le mécanisme de l'action hypoglycémiante des sulfamides (30). Cependant, il faut noter qu'une différence artérioveineuse du taux de la glycémie a été observée chez des animaux hépatectomisés ; ce qui met en évidence le rôle du foie dans l'effet des sulfamides.

Mais même les expériences d'incorporation du glucose marqué au ^{14}C dans la molécule de glycogène, qui sont la méthode la plus précise d'étude de la glycogénèse, donnent des résultats contradictoires chez les animaux normaux.

e) - Sulfamides et insuline :

Les sulfamides potentialisent in vivo chez le chien totalement dépancréaté l'effet hypoglycémiant de l'insuline, c'est ce qui découle des travaux de LOUBATIERES et coll. (76). Selon MIRSKY et coll. (92), les sulfamides inhiberaient l'insulinase hépatique qui joue un rôle dans la dégradation et l'inactivation de l'insuline. Cependant, il faut noter qu'au cours de leurs expérimentations, ces auteurs utilisent des doses qui sont supérieures aux doses thérapeutiques.

./...

f) - Sulfamides et système nerveux :

L'action des sulfemides persiste après section des nerfs vagues et destruction des centres nerveux supérieurs. Ceci a été démontré expérimentalement par LOUBATIERES et coll. avec le p. aminobenzène sulfamido isopropylthiodiazol (75).

III - BIGUANIDES ANTIDIABETIQUES

a) - Biguanides et glycémie :

S'agissant d'animaux normaux, toutes les espèces ne répondent pas de la même façon. Le Singe est plus sensible, le Rat l'un des moins sensibles à l'action des biguanides. De plus, pour avoir une action hypoglycémiante chez les animaux normaux, il faut généralement employer des doses très élevées, proches des doses léthales. Ces conclusions sont le résultat d'une revue de travaux effectués sur les biguanides ces dernières années, et sont dues à STERNE. (125)

Toujours dans le cas des animaux normaux, l'action hypoglycémiante est proportionnelle à la dose utilisée, aussi bien par voie sous-cutanée, qu'intramusculaire, intraveineuse ou buccale. (96, 133, 31)

Parfois l'hypoglycémie est précédée d'une courte phase d'hyperglycémie qui peut être intense au point de masquer l'hypoglycémie (133 - 96).

./...

Chez l'Homme normal, il n'a été mis en évidence aucune action sur la glycémie, par contre l'action hypoglycémiante est nette dans les diabètes stables et instables (35 - 142 - 80).

L'action des biguanides est nette aussi dans les diabètes expérimentaux. Ainsi, ils corrigent le diabète expérimental alloxanique, avec suppression de la glycosurie et des corps cétoniques urinaires, arrêt de l'amaigrissement et rétablissement de la glycémie à son taux normal, chez le Lapin, le Rat et le Singe. (133)

Il faut aussi noter que l'action des biguanides diminue d'autant plus que le taux de la glycémie approche de la normale. (125) Cependant, dans le diabète par pancréatectomie totale, les résultats obtenus par les divers auteurs sont contradictoires. HESSE et TAUBMANN (38) ont obtenu une réponse positive chez le Chien. Tandis que HOUSSAY et PENHOS (50) ont eu des résultats négatifs chez le Chien et le Crapaud. Selon de nombreux auteurs, l'action des biguanides ne se manifesterait qu'en présence d'une petite quantité d'insuline endogène ou exogène. (122 - 124 - 142)

b) - Biguanides et pancréas endocrine :

La perfusion du pancréas isolé avec des solutions renfermant des biguanides à différentes concentrations n'a permis la mise en évidence d'aucune augmentation de la secrétion d'insuline, selon MEHNERT (88). D'après STERNE (123 - 125), les biguanides ne stimulent en aucune façon la secrétion d'insuline.

./...

c) - Biguanides et glandes diverses :

Ni les capsules surrénales, ni l'hypophyse ne seraient nécessaires à l'action hypoglycémiante des biguanides. Au contraire, les animaux privés d'hypophyse et de surrénales sont plus sensibles (125 - 101 - 31).

Des cobayes éviscérés ont répondu positivement à l'action de biguanides (96). Cependant HOUSSAY et coll. (50) n'ont pas obtenu de réponse chez des crapauds hépatectomisés.

d) - Biguanides et réserves glycogéniques :

DUVAL (31) note qu'une baisse importante du taux de glycogène hépatique précède l'hypoglycémie chez le rat in vivo. TYBERGHEIN et coll. (132) obtiennent les mêmes résultats chez le Cobaye. Ils observent en effet un abaissement du taux du glycogène hépatique in vivo et in vitro avec des tranches de foie de cobaye, sous l'action de la phénéthylbiguanide.

WILLIAMS et coll. (143) opérant sur des cobayes ayant reçu une injection de phénéthylbiguanide suivie 30 minutes après d'une administration de glucose (2 g/kg) mettent en évidence une diminution de la glycogénèse hépatique après sacrifice de ces animaux en comparaison avec un lot de cobayes témoins.

Selon NIELSEN et coll. (96), les biguanides inhiberaient l'action hyperglycémiante de l'adrénaline et du glucagon, par suite de leur action glycogénolysante, lorsqu'ils sont injectés avant ces deux hormones.

./...

Au niveau des muscles, DUVAL (31) note aussi une baisse du taux des réserves glycogéniques sous l'influence des biguanides, à un degré cependant moindre que dans le foie. Cet auteur utilisait des diaphragmes et des quadriceps de cobayes.

TYBERGHEIN et coll. obtiennent églament les mêmes résultats in vitro (132).

e) - Biguanides et utilisation périphérique du glucose :

In vitro, des études effectuées sur hémidiaphragmes de rat et tranches de foie de cobaye, par TYBERGHEIN et coll. (132) ont permis la mise en évidence d'une augmentation de la consommation du glucose de ces tissus avec diminution de la consommation d'oxygène et formation d'acide lactique ; selon ces auteurs, la glycolyse anaérobie serait stimulée.

Des résultats semblables ont été obtenus par LIPPMAN (63) et par BUTTERFIELD (18).

Cependant, avec DUNCAN (30), il faut noter que dans tous les cas, les doses utilisées étaient de 4 à 300 fois supérieures à la concentration maxima du plasma chez des patients diabétiques recevant des doses thérapeutiques. Notons également que la théorie de la stimulation de la glycolyse anaérobie pour expliquer l'action hypoglycémiante des biguanides n'a pas résisté à une expérimentation plus poussée et aux résultats obtenus en clinique (125).

./...

f) - Biguanides et insuline :

D'après WILLIAMS et coll. (144), les biguanides inhibent in vitro le catabolisme de l'insuline, de même que celui du glucagon.

CREUTZFELDT et coll. (26) ont mis en évidence le fait que bien que l'action des biguanides ne dépende pas de la secrétion d'insuline endogène, une certaine quantité d'hormone hypoglycémiante endo- ou exogène est indispensable à la manifestation de leur effet.

g) - Biguanides et sulfamides :

L'association des biguanides et sulfamides en thérapeutique, dans le traitement du diabète sucré, est basée sur le fait que les mécanismes d'action de ces deux substances sont différents et qu'ainsi il y a possibilité de sommation de leurs effets. Les résultats cliniques relevés par MARBLE (84) et par MEHNERT (89), entre autres, plaident en faveur de ce raisonnement.

CHAPITRE III

MEDICATION ANTIDIABETIQUE D'ORIGINE VEGETALE

En médecine populaire, dans tous les pays du monde, bien des végétaux étaient réputés actifs sur le diabète sucré.

Il nous a été impossible d'établir une classification rationnelle de ceux ayant fait l'objet d'études expérimentales, à cause de leur diversité.

Pour la même raison, nous ne pourrons citer tous les travaux effectués sur les plantes antidiabétiques.

Nous avons sélectionné quelques plantes qui ont été particulièrement étudiées et que l'on retrouve en AFRIQUE de l'OUEST (Eugenia jambolana, Blighia sapida, Momordica charantia, Anacardium occidentale, Scoparia dulcis, Lagerstroemia speciosa) ou dont l'étude a été poussée (Galega officinalis).

Les végétaux réputés actifs ont été connus grâce à la médecine traditionnelle, d'une façon fortuite : ordonnées à l'occasion d'une affection autre que le diabète on constate en sus de l'effet thérapeutique escompté, une diminution de la glycosurie ou une amélioration des symptômes imputables au diabète.

./...

C'est le cas de l'Eucalyptus (E. globulus), du Semen-contra (Artemisia maritima, var. pauciflora), du Galega (G. officinalis) de la Myrtille (Vaccinium myrtillus L.) ...

On connaissait aussi de façon empirique les vertus antidiabétique de nombreux végétaux. Citons par exemple :

- en AMERIQUE CENTRALE : les copalchis,
- au BRESIL : Anacardium occidentale,
- en FRANCE : le Cresson (Nasturnium officinale, L.) et la feuille de noyer (Juglans regia),
- en GRECE : les feuilles de Pourpier (Portulaca oleaca, L.) et les feuilles de mûrier (Morus alba),
-aux INDES : Allium sativum, Ficus religiosa et Eugenia jambolana,
- au NIGERIA : Caricapapaya, Phaseolus adenanthus et Roureopsis obliquifoliata,
- à MADAGASCAR : Eugenia jambolana et Musa paradisiaca.

Ces produits hypoglycémiants d'origine végétale proviennent d'espèces les plus variées, et on peut les déceler dans tous les organes : racines, écorces, feuilles, graines... Mis en évidence par la constation de leurs effets physiologiques et cliniques, ils sont à peu près inconnus du point de vue chimique.

C'est l'empirisme, le hasard, puis l'expérimentation méthodique qui les a révélés, et leur mode d'extraction est aussi varié que les organes dont ils proviennent.

Il faut arriver en 1923 pour trouver des travaux expéri-

mentaux dignes d'intérêt, pour voir l'étude des substances hypoglycémiantes végétales conduite méthodiquement et de façon scientifique.

COLLIP (22) découvre les " glucokinines ", substances douées d'une action analogue à celle de l'insuline.

De même, GOTTSHALK (43) prépare un " insulinoïde " à partir de la levure de bière.

Depuis, de très nombreux chercheurs se sont consacrés à l'étude de cette question, et un nombre très élevé d'espèces végétales a été retenu comme antidiabétiques avec des fortunes diverses.

I - EUGENIA JAMBOLANA, LAM.

Cette plante figure depuis douze siècles dans la matière médicale des INDES comme antidiabétique.

De très nombreux travaux ont été entrepris sur le jambul. In vitro, SCOTT puis BALFOUR et WOODHEAD (137) constatèrent que le jambul s'opposait à la transformation de l'amidon en glucose.

COLASANTI (21), étudiant l'action du jambul sur les digestions artificielles d'amidon, admit qu'il possédait un principe actif qui entravait la production de glucose. En 1890, EGASSE (33) établit que le jambul atténuait l'action saccharifiante exercée sur l'amidon par les divers ferments végétaux et animaux (salive, suc pancréatique, diastases), et affirmèrent qu'il devait son action à sa résine particulière et à son tanin spécial.

./...

Beaucoup d'auteurs publièrent des observations favorables à cette médication sous l'influence de laquelle le sucre diminuait, l'état général s'améliorait, la polyurie disparassait.

GRASER (137) provoquait par injection de phloridzine une glycosurie expérimentale intense atteignant 15 grammes de glucose ; après administration de jambul, cette quantité de sucre tombait à 2 et même à 1 gramme.

BANATRALA (137) signala trois cas où il avait constaté une diminution de la quantité d'urine et une disparition du sucre sans aucun changement de régime et même malgré une alimentation amylacée.

VAN NOORDEN (97) le recommande dans les diabètes graves avec glycosurie permanente.

S. MAHOMED, S. COATES COLE (137) signalent chacun un échec : dans un cas, le sucre disparaissait pendant la médication puis réapparaissait quand on l'interrompait ; dans l'autre cas, la médication n'avait duré que quinze jours.

Les principales critiques ont été faites par V. VILLY (139) qui reconnait cependant que les graines qu'il utilisait étaient à l'état sec depuis fort longtemps.

En 1939, J. VIEU.BONNAFOUS (137) constate une réelle action hypoglycémiante avec un extrait de semences de jambul, sur l'hyperglycémie expérimentale provoquée chez le Chien par surcharge en glucose. L'extrait entraînant une baisse de glycémie nette, constante et durable en rapport avec la dose administrée. Par contre, un extrait d'écorces n'a eu aucune activité dans les mêmes conditions.

./...

En I960, SHAMU RAU (137) obtient une réponse hypoglycémiante positive chez l'animal et le jambul passe au stade de l'expérimentation clinique aux INDES.

Plus récemment, en I967 et en I968, un groupe de chercheurs (119) extraient du Rotra de MADAGASCAR (ou Jambul) un principe qui se révèle hypoglycémiant et antidiabétique. De la même plante est isolé un autre principe possédant un pouvoir anorexigène important (119).

II - BLIGHIA SAPIDA (Originaire de la GUINEE)

Les fruits non mûrs de Blighia sapida entraînaient une hypoglycémie et des vomissements (" vomiting sickness ") chez les enfants de la JAMAÏQUE.

Des graines, on isola des substances, les hypoglycines dont la structure chimique a été établie (29).

Les hypoglycines A et B, expérimentées chez diverses espèces animales (2C), ont entraîné chez l'animal normal, par voie intraveineuse, une hypoglycémie nette après leur injection après un certain temps de latence. CHEN et coll. (20), ainsi que FENG et coll. (36) notent aussi que souvent, une hyperglycémie précède l'hypoglycémie. L'hypoglycine A s'est révélée la plus active.

Selon CHEN et coll. (20), chez les rats alloxanisés, l'hypoglycine A (100 mg/kg) fait baisser la glycémie de 340 mg à I00 mg p.I00 ml en 6 heures.

./...

La même dose administrée chaque jour aux rats présentant un diabète alloxanique diminue la glycosurie mais provoque la mort en 12 jours sans hypoglycémie. Les rats alloxanisés non traités survivant plusieurs mois.

Pour CHEN et coll. (20) et pour HOLT et coll. (48), la réduction de la glycosurie serait due à la diminution de la nourriture prise.

Toujours selon CHEN et coll. (20), chez les chiens dépancréatés, l'hypoglycine A (10 mg/kg per os ou 12 à 25 mg/kg i.p.) entraîne une hypoglycémie légère et variable, plus nette chez l'animal surrénalectomisé.

Après injection i.p. d'une dose léthale unique d'hypoglycine A (150 - 300 mg/kg) chez le Rat et le Cobaye normaux, FENG et coll. (36) ont observé une diminution des cellules alpha du pancréas ou une diminution des granules alpha sans altération des cellules bêta et des cellules acineuses. De plus, toujours selon FENG et coll. l'hypoglycine A aurait une action déplétive pour le glycogène hépatique, ce qui expliquerait l'abolition de l'hyperglycémie adrénalinique (0,2 mg/kg) par l'hypoglycine A chez le Rat.

En outre, HOLT et coll. (47) ont constaté que la tolérance du glucose de rats traités par l'hypoglycine A diminuait. Selon eux, il semblerait que l'hypoglycine A inhibe la formation du glycogène hépatique à partir du glucose.

La toxicité des hypoglycines, dont les doses actives en-

trainent souvent dépression, coma, anorexie, vomissements et lésions parenchymateuses selon l'espèce (20) n'a pas permis leur utilisation pour le traitement du diabète sucré.

Selon R. PARIS, l'effet hypoglycémiant ne serait pas nécessairement une action spécifique, comme c'est le cas pour l'insuline mais plutôt un effet de toxicité du produit.

III - MOMORDICA CHARANTIA, L.

Cette plante, utilisée en médecine indigène à PUERTO RICO pour le traitement du diabète sucré a été d'abord étudiée par RIVERA (113) en 1941. Mettant en évidence l'action de M. charantia sur l'hyperglycémie provoquée au glucose chez le Lapin, il obtint les résultats suivants :

- dans un premier temps, l'effet de l'infusé de plante entière s'est révélé irrégulier chez des lapins ayant une tolérance au glucose élevé, mais par augmentation des doses, cet effet devient régulier.

- dans un deuxième groupe d'essais, faisant une étude comparative entre l'action de la plante et celle d'un extrait cristallin, il observe que la glycémie était diminuée de façon notable avec l'extrait. Ayant isolé un résidu alcaloïdique il n'obtint aucune réponse avec cette fraction vis à vis de l'hyperglycémie glucosidique.

RIVERA conclut que l'infusé utilisé par les indigènes pour le traitement du diabète sucré avait une action hypoglycémiante, cette action étant augmentée lorsqu'on utilisait une substance cris-

talline (non alcaloïdique) extraite de la drogue.

Pour l'auteur, les résultats obtenus permettaient d'envisager une application clinique possible dans le diabète.

En 1943, PONS et SANTIAGO-STEVENSON (104) ne reconnurent à cette plante aucune action. En 1963, CHATTERJEE (19) démontre la présence d'un principe antidiabétique dans le fruit de M. charantia, actif sur le diabète alloxanique. Il ne reconnait cependant aucune activité aux graines. En 1967, S.R. JAIN et S.N. CHARNA (53) vérifiant le pouvoir hypoglycémiant de diverses plantes réputées en médecine indigène indienne, citent le M. charantia parmi les plus actives.

IV - ANACARDIUM OCCIDENTALE

L'emploi de l'acajou à pommes pour le traitement du diabète fut signalé pour la première fois au SENEGAL par BOCQUILLON-LIMOUSIN (10). Nous le citons : " On emploie l'écorce dans le diabète en macération. Autant que possible le malade s'abstiendra de boire. On fait macérer pendant 24 heures 30 g d'écorces dans 250 gr d'eau, et on l'administre à la dose d'un petit verre 3 à 4 fois par jour. Si au bout de 3-4 jours, la quantité de sucre n'a pas baissé, on porte la macération de 30 à 40 g. "

En 1958, AGUIAR et LINS (1) étudient pour la première fois l'action du décocté d'écorces chez l'animal. L'utilisation de cette préparation étant d'un emploi courant pour le traitement du diabète sucré, dans l'Etat de PERNAMBUCO (Brésil). Les recherches de ces auteurs aboutissent aux conclusions suivantes :

- l'injection intraveineuse de décocté d'écorces d'acajou produit une baisse significative de la glycémie de rats normaux, cette action étant plus nette chez les mâles que chez les femelles.

- on peut observer une action hyperglycémiante initiale qui selon les auteurs serait due à une stimulation centrale du sympathique qui entrainerait une secrétion de glucagon pancréatique.

- chez les rats surrénalestomisés, ils comparèrent l'action du décocté et de son filtrat privé de tannins ; les animaux ayant reçu le décocté ont présenté une baisse nette de glycémie avec IOO % de mortalité. Ceux ayant reçu le filtrat présentèrent également le même pourcentage de mortalité mais en des temps plus courts et avec des hypoglycémies plus accentuées.

D'une façon générale, les rats surrénalectomisés ont montré une sensibilité plus grande que les autres à l'action hypoglycémiante de la drogue.

V - SCOPARIA DULCIS

En 1943, NATH et coll. (95) font état d'un principe antidiabétique nouveau isolé de Scoparia dulcis, l'amelline, et l'expérimentent très largement à l'Université de DACCA (Pakistan Oriental).

Selon eux, ce principe est efficace dans le traitement du diabète sucré par voie orale à raison de 15 à 20 mg/jour. L'amelline produit une chute lente et progressive de la glycémie. Le sucre des urines tombe aussi graduellement à zéro.

./...

Ces conclusions sont basées sur l'observation de 15 malades traités régulièrement par administration buccale d'amelline. En 1949, NATH (94) décrit le mode d'obtention de la fraction contenant le principe actif à partir de feuilles et de tiges de la plante fraîche.

En 1950, BUDE et SHRINER (16) discutent ces travaux : ils n'ont obtenu aucune fraction active à effet insulinique et contestent les résultats obtenus par NATH. Ils déclarent également, que l'échec pour trouver des composés définis hypoglycémiants peut être attribué à trois causes :

- l'amelline de NATH peut provenir d'une autre variété de S. dulcis.
- l'amelline, si elle existe serait présente dans la plante fraîche et non dans la plante sèche.
- la chute de la glycémie chez les patients peut être due à d'autres facteurs tels que le diète.

Cependant, ils notent qu'après la rédaction de leur publication, NATH prit un brevet indien établissant que la plante fraîche donnait après extraction par différents solvants et évaporation, un résidu contenant le principe actif.

Au SENEGAL on recommande l'emploi de la plante fraîche.

VI - LAGERSTROEMIA SPECIOSA, LIN.

Les feuilles de Lagerstroemia speciosa ont été bien étudiées par GARCIA et coll. en 1955 aux PHILIPPINES et sont aussi uti-

./...

lisées en THAÏLANDE.

GARCIA donna le nom de plantisul aux préparations solides ou liquides étant reconnues comme contenant un principe hypoglycémiant ou " insuline-like " (39 - 40). Un tel produit a même été pendant un certain temps commercialisé aux PHILIPPINES sous la dénomination de Banabins (42). Selon GARCIA, le plantisul est dépourvu de toxicité même donné à forte dose (41) et a l'avantage sur l'insuline d'être efficace par voie buccale.

Chez le lapin, il entraine une baisse de la glycémie pendant environ 5 heures, et une comparaison entre l'action de l'insuline et du plantisul chez des malades permit de conclure que plantisul et insuline étaient également actifs (40). Cependant, l'auteur affirme que dans les cas vraiment résistants, et dans le coma diabétique, la meilleure préparation à utiliser est encore l'insuline. Il note aussi que le plantisul entraine moins le syndrôme hypoglycémique que l'insuline.

SISON, un peu plus tard, rapporte que beaucoup de praticiens ont abandonné l'utilisation de cette plante aux PHILIPPINES. Selon lui, de très fortes doses, beaucoup plus élevées que celles recommandées par GARCIA, doivent être utilisées pour produire l'hypoglycémie. De ce fait, cette thérapeutique se révèle coûteuse et peut causer des gastralgies avec nausées et vomissements.

L'effet hypoglycémiant, toujours selon SISON, serait dû à une dépression de la fonction hépatique, et pour cette raison, il considère l'utilisation du plantisul comme contre-indiquée.

./...

VII - GALEGA OFFICINALIS, L.

Avec le Galega, comme avec Blighia sapida, l'expérimentation s'adresse à un produit chimique défini.

Dès 1917, TANRET isole des graines de Galega officinalis, un alcaloïde, la galégine, base monovalente donnant des sels cristallisés (129). La formule probable qu'il en donnait fut confirmée par BARGER et SPAETH ; ce dernier avec ses collaborateurs en réussit la synthèse (121). Elle fait de la galégine un dérivé de la guanidine. Connaissant l'action hypoglycémiante de la guanidine et de ses dérivés, H. SIMONNET et G. TANRET (120) furent amenés à rechercher si la galégine et surtout ses sels n'avaient pas le même pouvoir. Ils essayèrent chez le Lapin et le Chien le sulfate de galégine par voie sous-cutanée et intraveineuse, et un extrait de Galega titré en sulfate d'alcaloïde per os. Ils constatèrent un déséquilibre glycémique qui se traduisait en général par une hypoglycémie souvent précédée ou suivie d'une hyperglycémie. Cette hypoglycémie devenait considérable avec des doses de 0,075 g d'alcaloïde.

RATHERY et LEVINA ont à nouveau expérimenté le produit préparé par TANRET et SIMONNET et ont également obtenu des effets hypoglycémiants. Les doses employées allaient de 1 à 5 mg/kg. Certains sujets ayant manifesté de l'intolérance à l'égard de ce médicament, PATURIER et HUGONOT conseillèrent d'utiliser l'extrait fluide de Galega qui est d'une inocuité absolue ; de plus, il augmente la tolérance pour les hydrates de carbone et influence favorablement la cétose urinaire (99).

En 1935, LAURIN prépara un extrait de germes de Galega qui se montre nettement hypoglycémiant, son action étant précoce, constante et durable. (61)

M. MAHOUX étudie les réponses physiologiques et histologiques données après un traitement par les extraits de Galega chez des cobayes normaux. Sur 23 animaux traités, 5 ont présenté une hypoglycémie nette et ont montré à un degré différent une néogénèse insulaire à prédominance de cellules bêta. Chez de nombreux animaux, la structure histologique exocrine et endocrine du pancréas fut peu changée. Il n'y eut pas de modification appréciable de la glycémie. Dans d'autres cas, il y eut une hyperglycémie nette accompagnée d'une prédominance cellulaire de type alpha.

Les réponses physiologiques et histologiques obtenues par l'auteur sont donc variables et inconstantes. Les divergences, selon elles, semblent plutôt devoir être imputées aux susceptibilités individuelles des sujets qu'aux doses et à la durée du traitement (81). Les réactions hypoglycémiques ont été rares et les animaux ayant présenté une hypoglycémie sont morts au cours du traitement après une forte chute de poids.

La galégine est donc active mais trop toxique pour l'emploi thérapeutique.

VIII - CONCLUSIONS

Ce survol rapide des médications antidiabétiques d'origine végétale va nous permettre de faire quelques remarques nécessaires à l'introduction de nos travaux.

./...

I°) - Des plantes utilisées en médecine traditionnelle, de façon empirique, généralement sous forme de décoctés, d'infusés ou de macérés, se sont révélées effectivement hypoglycémiantes ou antidiabétiques après vérifications expérimentales chez l'animal de laboratoire ou même chez l'homme. Certaines ont même reçu une application clinique.

2°) - Les plantes concernées appartiennent à des espèces très différentes et malgré le nombre de recherches effectuées il n'a pas été possible à ce jour de faire le lien entre elles pour leur mode d'action ou leur principe actif.

Trois théories sont actuellement en présence :

- la première émise par J.B. COLLIP (22) suppose l'existence d'une hormone végétale " la glucokinine " (ou"insulinoïde" de GOTTSCHALK (43) ou " Plantisul " de GARCIA (40) qui jouerait dans les végétaux un rôle comparable à l'insuline du pancréas.

- une deuxième hypothèse admet que le pouvoir hypoglycémiant des substances étudiées est en rapport avec la présence dans leur formule d'un groupement chimique particulier, le noyau guanidique (61).

- enfin la troisième hypothèse explique l'action hypoglycémiante des extraits végétaux expérimentés, par la présence de la vitamine B2 dont on connait le rôle essentiel dans l'utilisation et le métabolisme des glucides (travaux de BART (6), PIOTROWSKY (103).

3°) - Les tests utilisés pour la vérification du pouvoir

./...

hypoglycémiant et antidiabétique sont variés. Les chercheurs s'adressent à diverses espèces animales à l'état normal ou en état d'hyperglycémie provoquée (par le glucose et l'adrénaline), ou présentant une glycosurie expérimentale (phloridzine) ou encore à des animaux rendus diabétiques (par l'alloxane ou par pancréatectomie).

Les hypoglycémies déterminées par les extraits végétaux sont généralement tardives, n'apparaissant parfois que plusieurs heures après l'injection, et souvent après une phase d'hyperglycémie. Ces hypoglycémies sont durables, persistant quelquefois encore au bout de 24 heures.

De plus, ces extraits se sont révélés actifs à la fois par ingestion et par injection. Suivant l'origine des drogues, les espèces animales et le mode d'expérimentation, les résultats obtenus dans certains cas ont été différents voire même contradictoires.

4°) - La purification des extraits et l'obtention de produits purs (ex. : galegine, hypoglycines), a donné une action hypoglycémiante plus nette mais aussi plus toxique. La présence de certains composés naturels des plantes, semblant atténuer la toxicité de ces drogues.

5°) - L'action hypoglycémiante, comme nous l'avons vu avec Blighia sapida, peut ne pas être une action spécifique mais un effet de toxicité des drogues utilisées.

D E U X I E M E P A R T I E

TRAVAUX PERSONNELS :

- MATERIEL,
- METHODES,
- RESULTATS.

CHAPITRE I

MATERIEL

I - GENERALITES SUR LA DROGUE EXPERIMENTEE

a) - Origine botanique :

La poudre de N'GOUNA (bambara) est utilisée surtout au MALI ; elle est obtenue à partir des feuilles de Sclerocarya birrea (HOCHST) qui appartient à la famille des Anacardiacées.

Synonymes : Spondias birrea (A. RICH) ; Poupartia birrea (AUBREV) (52).

Le nom vernaculaire wolof est Birr ou Bêr.

Sclerocarya birrea est un petit arbre très répandu du SENEGAL au NIGER et même jusqu'en ETHIOPIE. Son habitat est la zone soudanosahélienne, mais on le trouve également à la lisière du SAHARA. Son fût est droit, cylindrique, à écorce gris-clair se desquamant en petites plaques écailleuses. Les feuilles sont imparipennées, à folioles entières peu ou très dentées. Le fruit est une drupe ovoïde jaune pâle dont la pulpe est peu fibreuse comme celle de la mangue et est comestible ; elle recouvre un noyau formé de 2 à 3 loges et contenant 2 à 3 graines huileuses et comestibles.

b) - Emplois :

- Usages divers :

- au MALI, les fruits servent à la fabrication d'une boisson

./...

fermentée tandis que l'écorce est employée contre les morsures de serpents (60).

- au SENEGAL ORIENTAL, chez les bassaris et les tandankés, l'écorce est réputée contre les maux de dents et les caries (54).

- dans les Iles du Saloum, les niominkas apprécient à l'euphorie produite par la consommation du fruit fermenté ; les socés absorbent un macéré d'écorce de tige en traitement complémentaire des morsures de serpents (55).

- pour les wolofs et les sérères, les écorces sont purgatives, le fruit fermenté est euphorisant ; en usage externe, les écorces sont anti-inflammatoires (56).

- Utilisation comme antidiabétique :

C'est la poudre de feuilles qui est employée. Elle est vert sombre, de saveur très légèrement amère et astringente. Un fait remarquable, s'agissant de ce produit, c'est qu'il est utilisé de nos jours par des médecins africains.

Alors qu'à l'origine, la disparition ou l'atténuation des signes extérieurs du diabète (polydipsie, polyphagie, polyurie) était le seul moyen de contrôle de l'activité de la plante, il est possible aujourd'hui d'en objectiver l'efficacité par des dosages de la glycémie.

Une étude clinique a été entreprise au MALI et semble donner des résultats satisfaisants. Les médecins utilisant cette plante, affirment: " l'intérêt du produit, c'est qu'il permet d'obtenir un résultat stable et rapide, sans régime ".

Le traitement se faisant comme suit :

./...

- au début, procéder à un dosage de glucose dans les urines et dans le sang ;
- prendre 30 grammes de poudre (c'est-à-dire deux cuillerées à café) matin, midi et soir ;
- pratiquer tous les quinze jours un dosage de glycémie et de glycosurie ;
- lorsque la glycémie est redevenue normale, réduire la dose à une cuillerée à café matin, midi et soir pendant un mois ; puis à une cuillerée matin et soir comme dose d'entretien ;
- supprimer tout autre traitement.

c) - Préparations utilisées :

Les échantillons de poudre ont été fournis par Monsieur M. KOUMARE, Docteur en Pharmacie, Directeur de l'Institut de recherches phytothérapiques du MALI à BAMAKO.

Nous avons employé trois types de préparations pour nos essais :

- décocté : suivant la concentration désirée, nous utilisons IO, 25, 50 ou 100 grammes de poudre que nous portons à ébullition dans de l'eau distillée (environ 125 ml) pendant 10 minutes.

Après filtration à chaud et expression, le liquide obtenu est complété à 100 ml avec l'eau distillée.

- macéré : la quantité de poudre voulue est mise à macérer pendant 24 heures dans 100 ml d'eau distillée. Le macéré est utilisé tel quel après filtration.

./...

- extrait sec : afin de débarrasser la drogue de ses impuretés et de la chlorophylle, nous avons opéré d'abord trois extractions à l'éther de pétrole, puis une à l'éther sulfurique. La poudre obtenue est alors séchée à l'air puis portée à ébullition pendant 30 minutes dans l'eau distillée. Après filtration sur Büchner, le liquide est évaporé à sec au Rotavapor à 70 ° C. Le rendement a été de 113 mg d'extrait pour 1 gramme de poudre de plante.

II - ANIMAL CHOISI

Le Rat blanc nous a paru être l'animal remplissant le mieux les conditions nécessaires à notre expérimentation. Puisqu'il s'agissait pour nous de suivre les variations de la glycémie, dont la valeur moyenne dépend, nous l'avons vu de divers facteurs : physiologiques, alimentaires ... ; il nous fallait des animaux faciles à obtenir en nombre suffisant et en lots homogènes pour diminuer les causes d'erreurs. De plus le Rat est un animal résistant sur lequel nous pouvions pratiquer plusieurs prises de sang successives, nécessaires aux dosages. Nous n'avons pas jugé utile de faire une distinction entre mâles et femelles, mais nous avons systématiquement rejeté les femelles gravides.

CHAPITRE II

METHODES

Pour confirmer et interpréter l'activité antidiabétique de Sclerocarya birrea, nous avons utilisé diverses méthodes qui nous ont permis l'étude des actions suivantes :

- physiologiques générales,
- sur la glycémie,
- antidiabétique,
- sur la consommation de glucose in vitro.

I - ACTIONS PHYSIOLOGIQUES GENERALES

a) - Recherche de l'action cardiovasculaire :

L'action cardiaque de la plante a été mise en évidence par la technique classique du coeur isolé de grenouille perfusé au Ringer. Nous l'avons complétée d'une étude de la variation de la pression artérielle suivant deux méthodes ; l'une (méthode directe ou sanglante) permettant d'expérimenter l'action aigüe de S. birrea ; tandis que l'autre (méthode oscillométrique) explore la variation de tension artérielle dans le temps.

- méthode directe : la carotide d'un rat normal est reliée à un manomètre à mercure muni d'un stylet inscripteur. Les injections se font par

./...

la veine jugulaire.

- méthode oscillométrique : l'extrait est injecté per os à deux lots de rats normaux chez lesquels on a déterminé la pression initiale (Po). Les mesures sont faites à l'aide de l'oscillomètre de GIONO-CHEVILLARD-KRAUTHAMER, une heure, 2 heures, 3 heures, 6 heures et 8 heures après l'administration de drogue (P1, P2, P3 ...). Les rats du lot 1 reçoivent 100 mg/kg d'extrait, ceux du lot 2, 200 mg/kg.

b) - Recherche de l'action sur la diurèse :

- technique d'étude : trois lots de 4 rats, dont le poids total est sensiblement égal, à jeûn depuis 18 heures et pendant la durée de l'essai, sont placés dans des cages à métabolisme possédant un dispositif spécial pour recueillir les urines.

Dans un premier temps, nous déterminons le volume d'urine émise en une heure, avant toute injection (Vo). Puis injection per os dans un volume de 2 ml pour 100 g de poids corporel, de 100 mg/kg d'extrait (lot 1 et 3), ou d'eau ordinaire (lot 2). Mesures de volume d'urine après 1, 2, 3, 4 et 24 heures (V1, V2, V3 ...)

c) - Recherche de l'action sur le duodénum isolé de rat :

- technique : un morceau de duodénum est prélevé sur un rat fraîchement tué par saignée, et est porté dans un bain de liquide physiologique (Tyrode) maintenu à une température de 37° C et constamment aéré. Le duodénum est relié à un stylet inscripteur auquel il transmet ses mouvements.

II - ACTION SUR LA GLYCEMIE

a) - Généralités :

Dans un chapitre précédent, nous avons attiré l'attention sur l'importance du taux de glucose sanguin, vis-à-vis de la réponse de l'organisme aux substances hypoglycémiantes. De ce fait, s'agissant de l'expérimentation de médicaments supposés hypoglycémiants, dans le but de la mise en évidence de leur action, il s'avère indispensable d'utiliser deux séries de méthodes :

- celles faisant appel à des animaux normoglycémiques ;
- celles correspondant aux animaux rendus hyperglycémiques de façon transitoire (hyperglycémie provoquée), et de façon permanente (diabète expérimental).

Dans tous les cas, c'est la variation de la glycémie dans le temps qui sera appréciée, après injection de la plante. La littérature ayant trait à l'essai des drogues antidiabétiques fait état de nombreuses expériences réalisées selon des modalités diverses.

Les travaux effectués chez différentes espèces donnent, sauf rares exceptions, une concordance dans les résultats. Par exemple, CHEN obtint avec les hypoglycines par voie intraveineuse, des baisses de glycémie chez le Lapin, le Singe, le Rat, la Souris, le Cobaye, le Chien, le Hamster, mais pas chez le Pigeon (20 - 36). Nous avons donc un large éventail de possibilités pour sélectionner les modes d'expérimentation, les animaux de même que les méthodes d'appréciation de la glycémie.

./...

b) - Prélèvements - Dosages :

Les rats sont très maniables et les prélèvements rapidement faits par section de leur extêmité caudale. Le sang est recueilli sur anticoagulant sec (héparine) dans des tubes à hémolyse. Pour en faciliter l'écoulement, les animaux sont auparavant maintenus dans une enceinte chauffée à 29° - 31° C pendant cinq à dix minutes, ce qui favorise la vasodilatation de la queue.

Les dosages se faisant le plus rapidement possible après le prélèvement, par la microméthode de Hagedorn et Jensen (37) sur 0,1 ml de sang total.

Il faut noter que parfois, du fait de nombreux prélèvements nécessaires, et pour éviter l'influence d'une trop grande perte de masse sanguine sur nos résultats, il ne nous a pas toujours été possible d'effectuer toutes les prises de sang désirées chez quelques animaux ; ceci explique certaine de nos tableaux incomplets (exemples : tableaux III, IV, V, XIII et XIV).

c) - Administration des préparations :

- voie orale : utilisation d'une sonde permettant l'administration des préparations par gavage.

- voies parentales : intrapéritonéale et sous-cutanée à l'aide d'aiguilles hypodermiques.

./...

d) - Méthode d'étude de l'action hypoglycémiante :

Principe :

- étude de l'action aigüe.

Après une première détermination de la glycémie initiale, nous administrons par la voie choisie la drogue et les variations du taux du glucose sanguin sont contrôlées par des prélèvements faits à intervalles réguliers après l'injection. Pendant la durée de l'expérience, les animaux n'absorbent aucune nourriture mais ont à leur disposition de l'eau de boisson. Ces tests peuvent s'effectuer chez l'animal normal ou chez l'animal rendu diabétique expérimentalement.

Chez l'animal normal, ce test nous permettra de mettre en évidence l'action de différentes doses et l'influence de la voie d'administration.

Dans le cas des rats diabétiques, nous avons utilisé des animaux présentant une maladie de moyenne ou faible intensité, avec glycosurie positive depuis au moins deux semaines après l'injection intrapéritonéale d'alloxane (200 mg/kg).

Nous parlerons plus amplement du diabète alloxanique dans le paragraphe consacré aux méthodes d'étude de l'action antidiabétique.

- étude de l'action sub-aigüe.

Nous avons appliqué ce test chez les animaux normaux lorsque nous n'avons pas obtenu de réponse hypoglycémique avec une seule dose. Le

./...

produit à essayer après détermination de la glycémie initiale, est administré tous les jours pendant un temps donné. La glycémie est à nouveau dosée après plusieurs jours de cure. Il est très important que les animaux soient normalement nourris pendant la durée de l'essai.

e) - Méthode d'étude de l'action antihyperglycémiante :

Généralités : L'épreuve d'hyperglycémie provoquée nous a paru intéressante pour l'étude de l'action des drogues. En effet, il apparaît que le trouble métabolique primitif chez le diabétique est surtout une incapacité métabolique d'utilisation du glucose dont la traduction, l'hyperglycémie, est facilement contrôlée par les hypoglycémiants oraux, sans pour autant que le sujet puisse modifier ses possibilités métaboliques.

Nous avons mis en évidence l'action des drogues expérimentées vis-à-vis de deux types d'hyperglycémies provoquées :

- l'hyperglycémie au glucose,
- l'hyperglycémie adrénalinique.

Technique : Pour chaque essai, 2 lots de rats : témoin et essai. Avant toute manipulation, détermination de la glycémie initiale (To) pour tous les animaux.

- Hyperglycémies glucosidiques :

- lot témoin : injection per os de solution de glucose à 50 %, à la dose de 1 ml/100 g. Puis prélèvement à intervalles réguliers et dosage de la glycémie.

./...

- lot essai : une heure avant le glucose, les rats reçoivent la drogue sous forme de décocté à 25 %, per os (1 ml pour 100 g), puis on opère comme le lot témoin.

- Hyperglycémies adrénaliniques :

- lot témoin : injection d'adrénaline (0,2 mg/kg) par voie sous-cutanée, et prélèvements de sang à intervalles réguliers pour suivre les variations de la glycémie.

- lot essai : avant l'adrénaline et après la première prise de sang, on injecte per os la drogue à étudier, sous forme de décocté à 25 % (1 ml pour 100 g). On opère ensuite comme le lot témoin.

Intérêt :

- Hyperglycémies glucosidiques :

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée au glucose par voie orale est d'introduction récente en tant que test d'exploration du métabolisme.

C'est BAUDOIN (8) qui en 1908 va donner la première codification de ce test"d'hyperglycémie provoquée" chez les sujets normaux. Sa technique était la suivante : il donne à des sujets normaux à jeûn depuis quelques heures, 150 g de glucose dissous dans 300 ml d'eau et suit l'évolution de la glycémie d'heure en heure pendant trois heures. Il constate que la glycémie atteint son maximum au bout d'une heure, retombe déjà au bout de 2 heures et redevient normale trois heures après. A la suite d'une série d'expériences exposées dans sa thèse, T. VIGNERON (Paris 1938) conclut :

./...

I - l'intensité de la réaction hyperglycémique n'est pas proportionnelle à la quantité de glucose ingérée : on obtient parfois avec 20 g des montées glycémiques égales ou supérieures à celles obtenues avec 60 g.

II - cette quantité de glucose semble influer sur la durée de l'hyperglycémie ; cependant la durée totale du trouble n'excède pas 4 heures chez le sujet normal.

III - malgrè des conditions identiques, des variations individuelles incontestables se sont manifestées au cours des expériences (attribuées aux troubles du tractus gastro-intestinal, du foie, du système endocrinien).

Ces données obtenues chez l'homme, sont superposables aux résultats de l'expérimentation chez l'animal. On admet que la hauteur de la courbe et la durée de l'hyperglycémie après surcharge glucidique permettent de tirer des conclusions sur la capacité d'assimilation des glucides par l'organisme. Une courbe haute et large indiquerait un pouvoir d'assimilation peu élevé.

Ce pouvoir d'assimilation dépend de divers facteurs métaboliques. Ainsi, suivons le devenir du glucose après son ingestion, il atteint l'intestin où grâce à une phosphorylation transitoire il franchit les parois, puis entre dans le sang circulant. Arrivé au foie, après une autre phosphorylation, il est utilisé directement par la cellule ou transformé en glycogène.

BENNINGER (9) a étudié l'évolution de la glycémie et du glycogène hépatique chez des rats normaux après surcharge en glucose par voie intraveineuse.

./...

Il constate d'abord une chute du taux du glycogène tandis que la glycémie monte ; à la suite de cette chute, le taux de glycogène remonte et atteint un maximum, la glycémie elle aussi continuant de s'élever. Il en conclut que l'apport de glucose au foie provoque chez des rats normaux à jeûn une glycogénolyse initiale, ensuite, c'est la synthèse du glycogène hépatique qui prédomine.

STAUB, cité par BENNINGER, admet que la courbe de la glycémie après surcharge de glucose, dépend de la teneur du foie en glycogène avant la surcharge. Si le taux du glycogène hépatique est bas, l'organisme aurait une capacité d'assimilation réduite pour le glucose, par conséquent l'hyperglycémie serait élevée et de longue durée, et vice versa.

L'introduction d'un corps antidiabétique permet en général de noter une amélioration de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, qui est l'épreuve type de l'utilisation des sucres. Les drogues entraîneraient cette augmentation de l'assimilation du glucose en agissant sur deux fronts :

- en facilitant le catabolisme du glucose par accélération de la pénétration cellulaire du sucre,

- en favorisant le stockage du glucose sous forme de glycogène.

Le test de charge au glucose permet de mettre en évidence le comportement d'un organisme normal, lors d'un apport massif de sucre exogène, en présence de drogues antidiabétiques.

Hyperglycémies adrénaliniques

L'épreuve d'hyperglycémie adrénalinique de BLUM a pour but d'étu-

./...

dier chez l'homme la réponse des réservoirs glycorégulateurs en particulier du foie. Si la réserve glycogénique est normale, on doit observer après l'injection d'adrénaline une élévation de la glycémie. L'adrénaline favorise en effet les phénomènes glycogénolytiques ; cet effet s'exerce simultanément sur le glycogène hépatique et musculaire, et s'accompagne d'une élévation du taux de glucose et d'acide lactique dans le sang. Le glucose qui apparaît en excès provient du glycogène hépatique, tandis que l'acide lactique provient du glycogène musculaire.

L'action glycogénolysante de l'adrénaline a été mise en évidence sur le foie perfusé par KEPINOV.

Certains ont soutenu que l'hyperglycémie déclenchée par l'adrénaline relèverait également d'une action inhibitrice sur l'utilisation périphérique du glucose (CORI (91)n SOMOGYI (91). Le mécanisme intime de l'action de l'hormone de la médullo surrénale est encore obscur.

Ainsi, l'adrénaline, par son action activante sur la glycogénolyse hépatique et sur le mécanisme de mobilisation périphérique des glucides, et aussi par l'effet favorable qu'elle exerce sur les phénomènes glyconéogénétiques, apparaît nettement comme diabétogène. Il est classique de l'opposer à l'insuline. Le rôle de la médullosurrénale dans la pathogénie du diabète sucré semble cependant être très peu important. L'adrénaline apparaît surtout comme l'hyperglycémiant d'urgence de l'organisme.

L'introduction d'un corps antidiabétique dans l'organisme avant l'injection d'adrénaline, chez un lot de rats, en comparaison avec un lot témoin ne recevant que l'hormone pourra permettre un contrôle de l'état des réserves glycogéniques. En effet, il est possible d'obtenir 3 types de réponses :

./...

- normale : le taux de glycémie du lot essai va augmenter dans le même rapport que celui du lot témoin ;

- augmentée ;

- diminuée : dans ce cas, elle traduit soit une baisse des réserves du foie en glycogène sous l'action de la drogue essayée, soit une action antiglycogénolysante.

Rappelons qu'avec la galégine, SIMMONET et TANRET n'ont pas obtenu de variations de l'épreuve. Tandis qu'avec l'hypoglycine A, l'action de l'adrénaline a été annulée.

f) - Expression des résultats :

- dans toutes nos expériences, dans tous nos tableaux, la glycémie est exprimée en mg de glucose pour 100 ml de sang total ;

- le symbôle J suivi d'un chiffre a la signification suivante :

J_1 = premier jour,
J_2 = deuxième jour....

- le symbôle T suivi d'un chiffre a la signification suivante :

To = taux de glucose sanguin au temps o (= glycémie initiale)
T_1 = " " " " 1 heure après l'injection
T_2 = " " " " 2 heures " "

./...

- la concentration des préparations utilisées (macéré ou décocté) est donnée en grammes de plante sèche pour 100 ml d'eau. Ainsi, décocté à 10 % = décocté de 10 g de plante pour 100 ml d'eau.

- pour l'interprétation statistique de nos essais, nous employons les tests suivants :

  - méthode des couples (ou des observations appariées ou test " avant-après ") dans le cas où il s'agit de suivre la variation de la glycémie chez un même animal (ainsi, les tests d'hypoglycémie provoquée par exemple).

  - comparaison de 2 moyennes arithmétiques dans le cas d'un petit nombre d'échantillons, par le test T de student (ex. : tests de charge, comparaison entre lots "témoin" et "essai").

III - ACTION ANTIDIABETIQUE

a) - Diabètes expérimentaux :

- Généralités (91)

C'est à Von MERING et à MINKOWSKI que l'on doit la réalisation des premiers diabètes expérimentaux en 1889. En enlevant au Chien la totalité du pancréas, ils provoquèrent un diabète durable et mortel comparable par bien des aspects au diabète grave, spontané de l'homme. Ces expériences et les travaux d'autres chercheurs devaient d'ailleurs conduire à la mise en évidence et à l'isolement de l'insuline. Par la suite,

./...

le cadre des diabètes expérimentaux s'est considérablement élargi, ainsi par exemple :

- YOUNG (1937) provoque un diabète par injections quotidiennes répétées et progressivement croissantes d'extraits antéhypophysaires à des chats adultes.

- en 1943, divers chercheurs (DUNN, BAILEY) montrent la possibilité de créer un diabète permanent par l'alloxane chez le Lapin, le Chien, le Rat.

- HOUSSAY et coll. réalisent un diabète "métathyroïdien" chez l'animal préalablement partiellement pancréatectomisé ou alloxanisé.

Ces divers travaux démontrent qu'il n'y a en définitive que deux manières de provoquer un diabète permanent :

1°) - en altérant directement la sécrétion d'insuline on aboutit alors à la suppression anatomique des cellules sécrétrices par des moyens chirurgicaux (pancréatectomie) ou chimiques (alloxane, dérivés de l'acide ascorbique, diéthylthiocarbamate de Na, éthyldithiocarbonate de K, acide urique, streptozotocine) (112).

2°) - en provoquant à l'aide d'hormones hyperglycémiantes une hyperglycémie assez longtemps entretenue pour réaliser l'épuisement fonctionnel des cellules bêta pancréatiques.

Il semble donc que tout diabète expérimental soit d'origine pancréatique, et corresponde à la destruction de cellules sécrétrices d'insuline.

./...

- Diabète alloxanique

Il est actuellement bien établi que du point de vue histologique, la production du diabète alloxanique résulte de la dégénérescence rapide des cellules insulino-sécrétrices.

Dans la réalisation du diabète consécutif à l'injection d'alloxane, on peut noter trois périodes :

- une de perturbations initiales caractérisée par une courte phase d'hyperglycémie, suivie très rapidement d'hypoglycémie ;

- une d'hyperglycémie instable avec possibilité de retour définitif à la normale ;

- enfin, une période de diabète permanent (méta-alloxanique) le syndrôme diabétique étant dû à l'inactivation d'un certain nombre de cellules bêta des îlots de Langherans, suivant l'importance de l'atteinte, les troubles seront plus ou moins graves.

La symptômatologie varie donc dans de larges limites, non seulement d'une espèce animale à l'autre, mais encore au sein d'une même espèce d'un individu à l'autre, et même pour un même animal d'un stade à l'autre de l'évolution de la maladie.

A côté des phénomènes hyperglycémiques et glycosuriques qui se manifestent 24 à 48 heures après l'injection d'alloxane, il apparaît fréquemment de la polyurie, de la polydipsie et dans la majorité des cas, de la polyphagie avec perte de poids, dont l'importance est en rapport avec l'intensité du trouble.

./...

Avec P. de MOOR (93), on peut distinguer, d'après la gravité des lésions, 3 types de diabètes post-alloxaniques :

1°) - le pré-diabète (ou sous-diabète) : la glycémie à jeûn est normale ; c'est en somme ce que l'on observe aussi après extirpation d'environ les 3/4 de la masse pancréatique chez le Chien ;

2°) - le diabète franc non décompensé : toute la gamme des déficiences insuliniques peut s'observer et la symptômatologie peut varier dans de larges limites. L'hyperglycémie est très élevée, elle dépasse en général les taux observés chez les animaux dépancréatés. Les phénomènes de polyphagie, polyurie et polydipsie sont accentués par l'existence d'une glycosurie très importante. La perte de poids est le plus souvent peu élevée.

3°) - le diabète décompensé : les lésions initiales étant trop fortes ou s'aggravant, l'acidose augmente et devient fatale en l'absence de traitement ; on peut comparer cette forme avec le diabète par pancréatectomie totale chez le Chien.

KAPLAN, cité par P. de MOOR, ayant étudié ces stades terminaux a conclu à la similitude de ces états avec les comas diabétiques humains.

Le diabète alloxanique est de technique relativement simple puisqu'une seule injection suffit à le créer. De plus, le Rat se prêtant mal à la pancréatectomie, nous avons choisi ce diabète toxique pour l'étude de nos drogues.

./...

b) - Technique d'expérimentation :

- Obtention du diabète alloxanique

Après un jeûn préalable d'au moins 36 heures, les rats reçoivent par voie i.p., de 200 à 300 mg/kg d'alloxane. Dans les heures qui suivent l'injection, une phase hypoglycémique mortelle peut être observée. Nous l'avons prévenue par administration de solution glucosée. Puis le diabète se développe avec en général un net amaigrissement au début.

Nous avons observé plusieurs formes, dont voici l'évolution :

- dans un premier cas, l'animal maigrit, la glycémie atteint d'emblée un taux supérieur à 4 g/l, et s'accompagne d'une glycosurie très forte. La mort survient dans les 10 jours suivant l'installation du diabète. Nous avons assimilé cette forme au diabète décompensé.

- nous avons obtenu également un diabète très durable, avec chute de poids glycémie voisine ou inférieure à 4 g/l, et s'accompagne d'une glycosurie plus ou moins intense. L'évolution est alors plus longue et la mort n'intervient que très tardivement, plusieurs mois après l'injection. C'est le diabète non décompensé.

- une troisième forme beaucoup plus rare, avec glycémie normale, correspondrait au pré-diabète.

- Tests antidiabétiques :

- Généralités

Suivant le test effectué, les rats sont utilisés aussitôt après

./...

l'apparition et la permanence, pendant 12 heures au moins, de la glycosurie (24 à 48 heures environ après l'injection d'alloxane), ou plusieurs jours après (diabète métaalloxanique, environ 1 à 2 semaines après l'injection).

Les drogues sont toujours administrées per os, pendant plusieurs jours par prises régulières. Les variations de la glycémie, la présence ou l'absence de glycosurie, rigoureusement contrôlées. Nous avons effectué plusieurs séries d'essais avec chaque fois que celà était possible, une série témoin. Nous avons essayé de mettre en évidence l'action des produits sur les différentes formes du diabète : décompensé, non décompensé, pré-diabète.

- action sur le diabète décompensé :

Ce sont les doses de 300 mg/kg qui ont entraîné avec le meilleur pourcentage ce type de diabète. Nous avons opéré en comparaison avec un lot témoin dont nous avons laissé évoluer le diabète normalement. Les animaux du lot essai reçoivent chaque jour 1 ml/100 g par gavage de décocté à 25 % de drogue. Nous suivons le développement de la maladie en contrôlant le poids, la glycosurie et lorsque celà a été possible, la glycémie.

- action sur le diabète non décompensé :

2 groupes d'essais : - diabète grave (glycémie aux environs de 4 g/l). Dose d'alloxane utilisée : 200 et 250 mg/kg. Quelques jours après l'alloxanisation, début du traitement dans le lot essai. Contrôle régulier des variations de poids, de la glycémie et de la glycosurie.

./...

- diabète de moyenne intensité (glycémie aux environs de 2 g/l). Dose d'alloxane : 200 mg/kg. Etude de l'action des drogues sur la polyphagie, la polyurie et la polydipsie, en comparaison avec un lot témoin, dans des cages à métabolisme, permettant la mesure de la nourriture et de la boisson consommées, et du volume des urines émises en 24 heures. La glycosurie est contrôlée chaque jour. La glycémie est dosée en début et en fin de traitement.

- Intérêt :

Le diabète décompensé pouvant être assimilé au diabète juvénile, les drogues donnant un résultat nettement positif peuvent être considérées à l'égal de l'insuline, c'est-à-dire capable de la remplacer dans ses indications thérapeutiques.

Jusqu'à présent, de telles drogues n'ont pas été découvertes, elles pourraient agir sans l'intermédiaire du pancréas. Il est plus habituel de trouver chez les végétaux des drogues agissant sur la forme non décompensée du diabète, et le plus souvent sur le diabète de moyenne intensité. Elles nécessitent alors le concours de la fonction endocrine du pancréas, même infime, qu'elles exaltent. Le test antidiabétique ne peut être complet que si l'on a pu mettre en évidence l'action de la drogue sur les différentes formes du diabète expérimental.

IV - ACTION SUR LA CONSOMMATION DE GLUCOSE IN VITRO

I°) - Technique générale d'étude :

Des méthodes de mesure de la consommation de glucose d'hémidiaphragmes de rats ont été décrites par de nombreux chercheurs. Nous basant sur les travaux de RANDLE et coll. (106 - 108 - 109 - 110) ; de

./...

E. WALAAS et coll. (140) ; de J. GROEN (44) et de VALLANCE OWEN et coll. (135), nous avons utilisé la technique générale suivante :

- prélèvement des hémidiaphragmes sur des rats de 120 à 150 g, de même sexe pour une même série d'expériences, mâles en général ; ces animaux à jeûn 24 heures avant l'essai sont tués par décapitation et saignée. Leur sang est recueilli pour un contrôle ultérieur de la glycémie. Les diaphragmes sont découpés, divisés en deux, lavés et plongés le plus rapidement possible dans le milieu tampon glacé 15 à 20 minutes ; avant de les placer dans la fiole de mesure, ils seront soigneusement épongés sur papier filtre.

- milieu d'incubation : nous utilisons la solution de HANKS ou B.S.S. (138) à laquelle nous ajoutons du glucose (300 mg pour 100 ml) et que nous oxygénons convenablement avant utilisation. Les quantités d'extrait, d'insuline ou de sérum requises pour les essais sont mélangées à ce milieu glucosé.

- incubation : elle se fait dans la cellule principale de fioles de Warburg qui contient toujours 2 ml de milieu approprié ; tandis que dans le puits central nous pipetons 0,2 ml d'une solution de KOH à 20 %. L'atmosphère des fioles est saturée d'oxygène. L'incubation se fait pendant 90 minutes, à 37° C, avec une vitesse d'agitation de 100 cycles par minute et une amplitude de 5 cm. Nous utilisons l'appareil de WARBURG "S 85 G" (B. BRAUN).

- mesures : durant l'incubation, les dénivellations dans les manomètres sont notées toutes les trente minutes (consommation d'oxygène). Dosage du glucose contenu dans le milieu avant et après incubation (différence = glucose consommé par le tissu). A la fin de l'incubation, les hémidia-

./...

phragmes sont soigneusement épongés sur papier filtre et pesés.

2°) - Expression des résultats :

La consommation de glucose du diaphragme est calculée en mg de glucose par gramme de tissu frais et par heure. La courbe illustrant l'effet de l'extrait à différentes concentrations (exprimées en µg/ml) sur la consommation de glucose, donne une droite lorsqu'on exprime en logarithmes les doses d'extrait, et en racines cubiques X 100 le glucose consommé. La pente de cette droite peut être considérée comme caractéristique de la drogue utilisée (106).

CHAPITRE III

RESULTATS

I - ETUDE CHIMIQUE QUALITATIVE PRELIMINAIRE

Suivant la technique de F.J.A. MATOS (86), nous avons procédé à la détermination des composés chimiques à partir d'un décocté aqueux à 10 % et à partir de solutions aqueuses ou alcooliques de l'extrait sec (1,13 g pour 100 ml de solvant). Nous avons caractérisé les principaux composés suivants :

1°) - Tanins :

- Obtention d'un précipité bleu noir avec les sels ferriques, jaune avec l'acétate basique de plomb.

- formation d'un précipité brun en présence de formol chlorhydrique (tanins catéchiques) ; le filtrat précédent, par addition d'acétate de sodium et d'alun de fer, donne une coloration bleue (tanins pyrogalliques).

2°) - Flavonoïdes :

-par action de l'hydrogène naissant (Mg + HCl) en milieu alcoolique ; formation d'une coloration rouge.

- les dérivés flavoniques nous ayant paru être les principaux constituants de la plante, nous avons complété leur étude par un essai de caractérisation.

./...

Pour ce faire, nous avons utilisé deux solutions :

a) - celle obtenue par action de l'alcool éthylique bouillant sur un extrait sec (1,13 g d'extrait pour 100 ml de solvant).

b) - celle obtenue par reprise par l'éther de la fraction constituée des aglucones flavoniques extraits selon la technique de M. OLIAI (98) à partir d'un décocté de poudre.

Dans les deux cas, nous avons obtenu les réactions exposées ci-dessous, qui sont caractéristiques des flavonoïdes et qui sont préconisées par J. CORNILLEAU pour la détermination des dérivés flavoniques (25) :

- en milieu alcalin, obtention d'une coloration jaune foncé ;

- réaction citroborique de WILSON (positive avec flavones, flavonols et chalcones) : par action d'une solution acétonique d'acide citrique et d'acide borique, il y a naissance d'une coloration jaune-vert, avec fluorescence marquée aux U.V.

- réaction oxaloborique de TAUBÖCKE (spécifique des flavonols) : par évaporation d'une solution alcoolique d'extrait sec en présence d'un cristal d'acide borique, il y a formation d'une matière colorée en jaune intense ; par solubilisation de ce pigment dans l'éther, on observe une fluorescence jaune-vert très nette ;

- réaction de SHIBATA (dite de la cyanidine) l'action de l'hydrogène naissant (Mg + Hcl) sur le composé isolé en milieu alcoolique donne une coloration rouge-cerise caractéristique des flavonols.

./...

3°) - Divers :

Nous n'avons pu mettre en évidence, ni alcaloïdes, ni stéroïdes, ni triterpénoïdes.

4°) - Conclusions :

Les résultats auxquels nous avons abouti confirment les conclusions de BATE-SMITH, selon lequel on trouve surtout des leucoanthocyanes et des flavonols dans la famille des Anacardiacées (7).

Ils sont préliminaires à une étude quantitative qui permettra une analyse plus complète, et la détermination de la fraction chimique active dans le traitement du diabète sucré.

La composition de graines de S. birrea provenant de la Côte d'Ivoire a été déterminée par F. BUSSON (17) qui n'insiste que sur les produits utilisables pour la nutrition.

II - TOXICITE

1°) - Essai préliminaire :

Nous utilisons un extrait obtenu par évaporation d'un décocté de poudre végétale. A partir de cet extrait, nous préparons une solution aqueuse telle que 1 ml corresponde à 1 gramme de poudre.

Avec les doses suivantes, chacune étant administrée à un lot de 4 souris :

./...

- voie orale : 0,5 ml/kg, 1 ml/kg et 1,5 ml/kg.
- voie i.p. : mêmes doses

nous n'avons observé aucune mort en 48 heures ni aucun symptôme apparent d'intoxication.

2°) - Toxicité de l'extrait sec :

Rappelons que 0,113 g d'extrait correspond à 1 g de poudre de feuilles. Cet extrait nous a permis d'utiliser des doses plus importantes puisque l'essai précédent n'a pas donné de résultats.

a) - Toxicité aigüe : Quatre lots de trois souris mâles de 18 à 22 g reçoivent par voie orale dans un volume de 0,2 ml :

- lot 1 : 500 mg/kg
- lot 2 : 1 g/kg
- lot 3 : 2 g/kg
- lot 4 : 3 g/kg.

Malgrè les doses très élevées, nous n'observons ni morts, ni symptôme apparent d'intoxication au bout de 48 heures.

b) - Toxicité sub-aigüe : Le traitement d'un diabétique nécessitant des administrations répétées de médicaments, il nous a paru utile de voir si dans le cas de prises bi-quotidiennes pendant plusieurs jours, il ne se manifestait aucune toxicité.

Quatre lots de souris mâles de 18 à 22 g reçoivent deux fois

./...

par jour, par voie orale et pendant huit jours, les doses suivantes dans un volume de 0,2 ml :

- lot 1 : 1 mg/kg
- lot 2 : 10 mg/kg
- lot 3 :100 mg/kg
- lot 4 :500 mg/kg.

Pendant toute la durée de l'essai, nous n'avons observé ni mort, ni perte de poids sensible, ni aucun symptôme d'intoxication apparent.

3°) - Conclusions :

La toxicité de la plante est très faible, tant par voie orale qu'intrapéritonéale. Ce résultat est en rapport avec la nature des composés chimiques rencontrés : tanins et dérivés flavoniques sont caractérisés par une toxicité presque nulle par voie orale.

Nous n'avons pas poussé plus loin l'essai de toxicité chronique, car nous pensons le reprendre avec une fraction chimique isolée et active, ce qui nous permettra d'obtenir des résultats plus intéressants.

Pour la poursuite de notre expérimentation, ces essais préliminaires nous donnent une marge suffisante de sécurité pour les doses à employer.

III - ACTIONS PHYSIOLOGIQUES GENERALES

La toxicité de S. birrea s'étant révélée très faible au cours de nos essais précédents, nous avons jugé utile de confirmer ces résul-

./...

tats par des essais physiologiques dans des domaines particuliers ; telles que la circulation sanguine, la diurèse et la contraction de la musculature lisse (intestin).

1°) - Action cardio-vasculaire :

a) - Effet sur le coeur isolé de grenouille :

- protocole expérimental : les essais sont effectués avec un décocté de plante à 5 g pour 100 ml d'eau distillée, les doses utilisées étant de 0,1 à 0,5 ml de décocté dans la canule contenant 2 ml de liquide physiologique.

- résultats : action tonique avec renforcement des battements, d'autant plus marquée que le coeur est déprimé (fig. 1). Si les contractions sont arrêtées par action de chlorure de potassium, la drogue est capable de faire réapparaître les mouvements en leur rendant amplitude et rythme initiaux (fig. 2).

De plus nous avons noté pour l'action tonique un phénomène de tachyphyllaxie.

b) - Effet sur la pression artérielle du rat

- résultats :

- méthode directe : action hypertensive, beaucoup plus prolongée que celle de l'adrénaline, et s'installant progressivement

- méthode oscillométrique : chez certains animaux, nous avons

./...

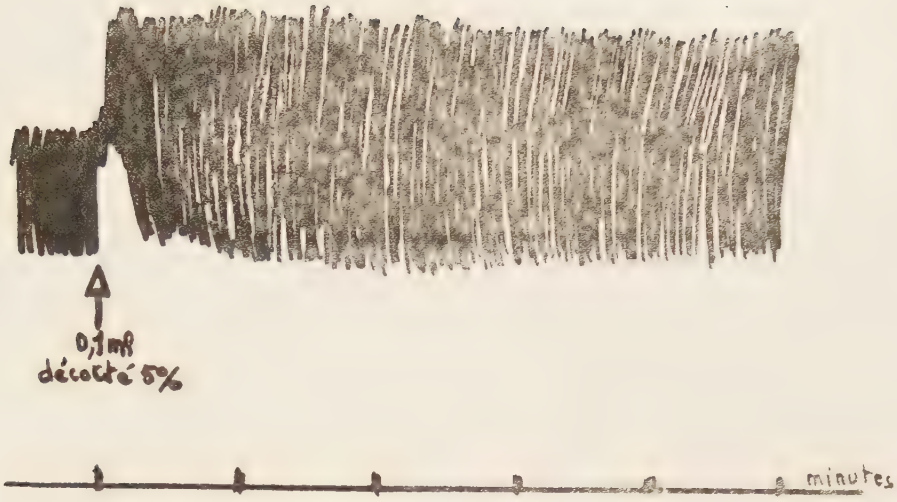

Figure 1

Action du S. birrea sur coeur isolé de grenouille

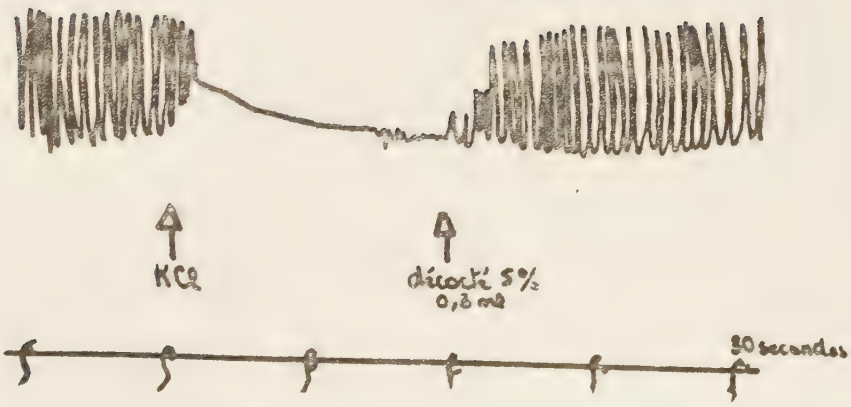

Figure 2

Action antagoniste de S. birrea vis-à-vis du K Cl.

noté une hypotension nette mais brève, surtout avec la dose de 200 mg/kg. Mais la baisse de pression n'est pas régulièrement observée (Tableau N° I).

2°) - Action antispasmodique (effet sur l'intestin isolé de rat)

- essai effectué avec un décocté à 5 g de poudre pour 100 ml d'eau distillée ; les doses utilisées étant de 0,1 à 0,5 ml de la préparation.

- résultats : l'extrait a une action relaxante sur la fibre lisse, qui semble proportionnelle à la dose injectée. De plus, la drogue est aussi bien antagoniste de l'acétylcholine (parasympathomimétique) que du chlorure de baryum (contracturant musculaire).

3°) - Action diurétique (diurèse du rat)

- résultats : ils sont exprimés en ml d'urine excrétée pour 100 g de poids corporel (Tableau II). L'excrétion est plus importante dans les lots 1 et 3. Lorsque nous traçons la courbe du débit urinaire en pourcentage par rapport au volume total administré, nous voyons plus clairement les différences entre lots essai et témoin (Fig. 3).

Au bout de six heures, le volume total des urines est de :

- 40 % dans le lot 1
- 22 % " " " 2
- 47 % " " " 3.

./...

ACTION DU S. BIRREA SUR LA PRESSION ARTERIELLE DU RAT NORMAL

(Po = pression initiale ; P1, P2, P3 ... = pression 1 heure, 2 heures, 3 heures ... après injection de drogue)

TABLEAU N° I

DOSE d'EXTRAIT	100 mg / kg (voie orale)				200 mg / kg (voie orale)			
RAT N°	1	2	3	Moyenne	4	5	6	Moyenne
Po	11-15	12-16	11-15	11-15	11-15	12-15	11-15	11-15
P1	11-15	11-15	11-14	11-15	12-15	10-15	10-12	11-14
P2	11-15	11-15	11-15	11-15	11-15	12-15	9-11	11-14
P3	12-15	9-13	11-15	11-14	11-15	9-13	9-13	10-14
P6	12-16	9-13	10-13	10-14	10-13	9-12	11-15	10-13
P8	11-15	12-15	11-15	11-15	11-15	11-15	10-14	11-15

Au bout de 24 heures, il est de :

114 % dans le lot 1
60 % " " " 2
87 % " " " 3.

L'extrait a donc une activité diurétique chez le rat normal, mais relativement peu importante.

4°) - Conclusion :

Ces actions cardiovasculaire, diurétique et sur les fibres lisses intestinales, sont celles mises en évidence par E. VAIREL (134) avec divers dérivés flavoniques. Elles sont caractéristiques des flavonoïdes.

Ces résultats complètent donc nos essais précédents sur la toxicité aigüe de la plante, en les confirmant.

IV - ACTION SUR LA GLYCEMIE

1°) - Détermination de la glycémie du rat normal.

La notion d'animal normal est très vague, puisque les rats ne sont soumis à aucun examen particulier, si ce n'est une observation de quelques jours, avant leur utilisation. Or très rapidement, au cours de nos essais, nous nous sommes rendus compte de l'importance de la notion de taux normoglycémique pour l'interprétation et la validité des expérimentations.

Chez le rat dit normal, le taux moyen de glucose sanguin a été recherché par de nombreux auteurs. C'est ainsi que :

ACTION DE L'EXTRAIT DE S. BIRREA, ADMINISTRE PAR VOIE ORALE (100 mg/kg) sur la DIURESE DU RAT NORMAL

Noter que le volume excrété dans le lot témoin (2) est toujours nettement en dessous de celui des lots 1 et 3.

TABLEAU II

LOT	1	2	3
Nombre de RATS	4	4	4
Poids moyen	196,75	196,50	196,25
Produit	Extrait 100 mg/kg	Eau	Extrait 100 mg/kg
Volume administré	2 ml/100 g	2 ml/100 g	2 ml/100 g
Vo (ml/100g)	0,109	0,040	0,155
V1	0,390	0,117	0,599
V2	0,759	0,156	0,693
V3	0,874	0,275	0,724
V6	0,994	0,493	1,090
V24	2,397	1,240	1,890
% excrété	114,5 %	60 %	87 %

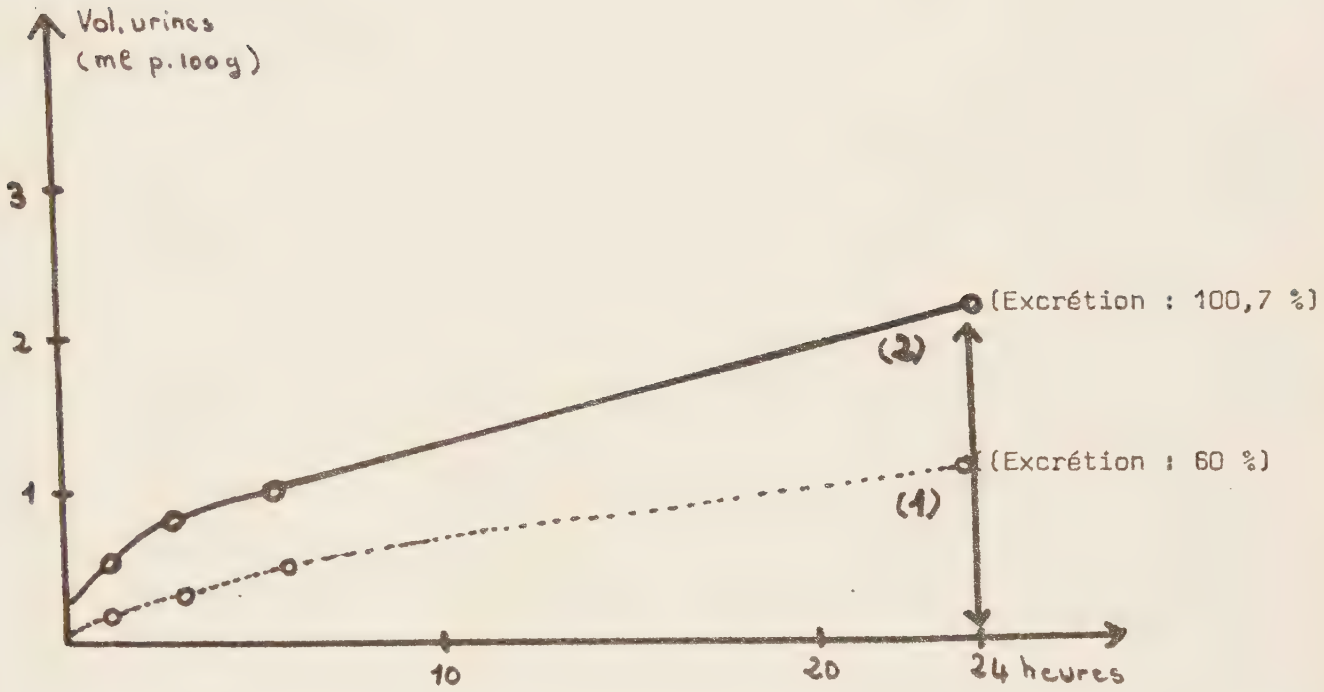

Figure 3

Action de l'extrait de N'gouna (100 mg/kg per os) sur la diurése de rats normaux.

↕ Volume total de liquide injecté.

(1) Courbe d'excrétion moyenne de 4 rats recevant de l'eau (témoin)

(2) Courbe d'excrétion moyenne de 8 rats recevant de l'extrait.

(cf. tableau N° II).

- pour P. KOHL (58), il oscille entre 98-103 mg p. 100 ml (rats Wistar et de race blanche courante).

- G. HOFFMANN (46) donne les chiffres suivants : 56-76 mg p. 100 (rats Wistar) et 78-93 mg p. 100 (souche Yale).

Devant ces larges différences d'une souche à l'autre, nous avons fait notre propre détermination puisque nous nous trouvions dans des conditions particulières de dosage et de prélèvement.

Nous avons travaillé sur 221 rats, dont le taux moyen de glycémie dosé selon la microméthode de HAJEDORN et JENSEN est de 79,9 mg p. 100 ml $\pm$ 3,5 (p = 5 %). La déviation standard étant de 20,4 mg p. 100 ml (valeur minimale 18,5 mg p. 100 ml ; maximale 22,4 mg p. 100 ml), nous considérons donc que les chiffres s'écartant nettement des valeurs limites 58-102 mg p. 100 ml correspondent à des rats en état d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (fig. 4- page 82).

2°) - Variations spontanées dans le temps de la glycémie chez le rat normal

Dans le but d'éprouver la validité de nos méthodes, nous avons administré, dans les mêmes conditions que pour nos essais, du sérum physiologique à des rats normaux. Nous avons obtenu les résultats suivants :

- par voie orale (tableau III - page 83), 11 rats ont été testés ; chez trois d'entre eux (5, 7, 9) il y a eu baisse de la glycémie ; chez un au contraire, augmentation. En moyenne : To = 75,7 $\pm$ 7,4 mg % (P 5 %)

T2 = 71,7 $\pm$ 9,4 mg % (P 5 %)

la différence entre ces deux valeurs n'est pas significative (P + de 0,5) ;

./...

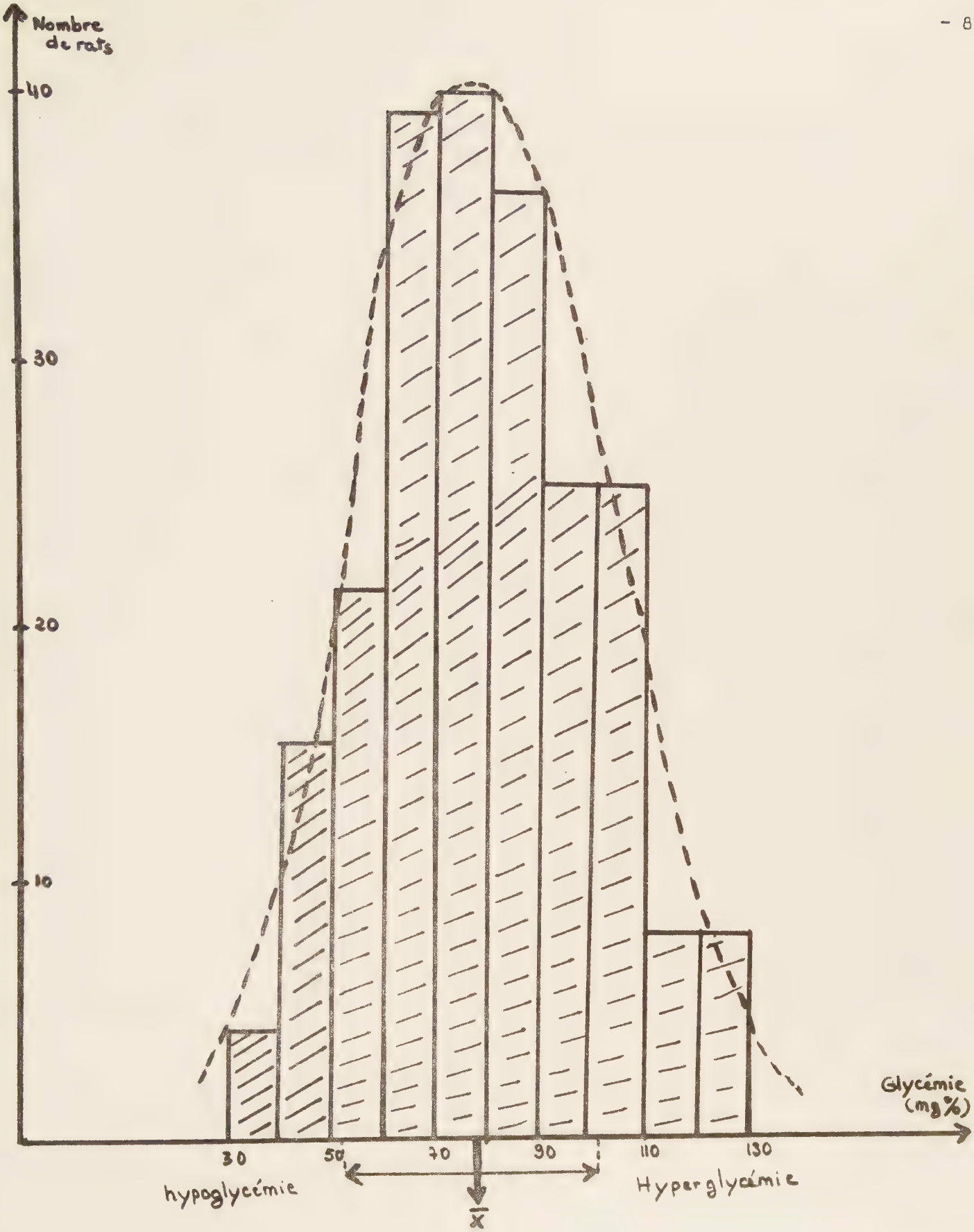

Figure 4

Courbe de répartition des taux de glucose sanguin chez des rats dits normaux

(effectif total : 221)

ACTION DU DECOCTE A 25 % CHEZ DES RATS NORMAUX, PAR VOIE ORALE. COMPARAISON AVEC UN LOT TEMOIN RECEVANT DANS LES MEMES CONDITIONS DU SERUM PHYSIOLOGIQUE

TABLEAU III

LOTS	TEMOIN				ESSAI			
PRODUIT	NaCl à 9 p. 1000				Décocté à 25 %			
DOSE	1 ml pour 100 g de poids corporel							
VOIE	O R A L E							
GLYCEMIE	To	T1	T2	T3	To	T1	T2	T3
N° essais								
1	87	80	75	89	75		113	
2	87	91	91	78	58		70	
3	59	57	56	70	78		95	
4	91	78	84	84	58		63	
5	80		49		64		86	
6	62		71		72	61	52	57
7	76		50		96	98	89	52
8	72		85		75	72	65	77
9	90		68		87	61	77	93
10	69		94		66	52	56	47
11	62		71					
12	65		58					
13	85		80					
MOYENNES	75,7		71,7		72,3		76,6	
T2 - To	- 1,7				+ 3,7			
P	près de 0,9				près de 0,9			
CONCLUSION	Action nulle				Action nulle			

et nous pouvons conclure que l'administration orale de sérum physiologique, dans les conditions décrites, n'entraîne qu'une variation négligeable de la glycémie deux heures après l'injection.

- par voie intrapéritonéale (tableau N° IV - 85), il n'y a eu qu'une augmentation nette de la glycémie, autrement les variations ont été discrètes. En moyenne : To = 84,1 ± 18,5 mg % (P 5 %)

T2 = 83,9 ± 13,9 mg % (P 5 %).

La différence entre ces deux valeurs est négligeable (P + de 0,9). Les produits entraînant une variation sensible de la glycémie peuvent donc être mis en évidence par cette méthode, puisque le taux de glucose sanguin reste stable chez le rat normal.

3°) - Action hypoglycémiante

a) - Chez le rat normal

- influence de la voie d'administration

Les animaux reçoivent 1 ml p. 100 g de décocté à 25 %.

- voie orale (tableau N° III - page 83)

- essai effectué : sur 10 rats de 127 à 193 g

- variation de la glycémie entre To et T2, chez certains il y a baisse maximum (essais 6, 7, 9, 10) ; chez d'autres, augmentation (essais 1, 2, 3, 5).

- différence moyenne T2 - To = + 3,7 mg %, elle est insignifiante du point de vue statistique.

Des prélèvements effectués jusqu'à six heures après l'injection n'ont pas permis de mettre en évidence une action hypoglycémiante (tableau N° V - page 86).

./...

ACTION DU DECOCTE A 25 % CHEZ DES RATS NORMAUX, PAR VOIE INTRAPERITONEALE

COMPARAISON AVEC UN LOT TEMOIN RECEVANT DANS LES MEMES CONDITIONS DU SERUM PHYSIOLOGIQUE

TABLEAU IV

LOTS	TEMOIN				ESSAI			
PRODUIT	NaCl à 9 p. 1000				Décocté à 25 %			
DOSE	1 ml p. 100 g				1 ml p. 100 g			
VOIE	INTRAPERITONEALE							
GLYCEMIE	To	T1	T2	T3	To	T1	T2	T3
N° essais								
1	65	94	79	94	62		129	
2	103	130	100	118	53		107	
3	89	141	103	70	67		114	
4	93	79	75	91	64		148	
5	113	104	98	60	69		125	
6	112	112	100	112	55		151	
7	119		110		66		114	
8	53		52		55		112	
9	49		54		76		138	
10	53		87		48		87	
11	76		65					
MOYENNES	84,0		83,9		72,9		122,5	
T2 - To	+ 0,1 mg %				+ 49,6 mg %			
P	plus de 0,9				moins de 0,01			
CONCLUSION	Action nulle				Action hyperglycémiante			

ACTION DU DECOCTE DE Ngouna A 25 % ADMINISTRE PAR VOIE ORALE,
SUR LA GLYCEMIE DE RATS NORMAUX
(DOSAGES JUSQU'A SIX HEURES APRES L'ADMINISTRATION DE LA DROGUE)

TABLEAU V

PRODUIT INJECTE	DECOCTE A 25 %			
DOSE	1 ml p. 100 g			
VOIE	O R A L E			
GLYCEMIE	To	T3	T5	T6
Essai N°				
1	54	57	54	
2	109	94	101	
3	54	72	59	
4	37	63		76
5	65	65		61
6	61	65		63
MOYENNE	63,3	69,3		66,6
T6 - To	+ 3,3 mg %			
CONCLUSION	action nulle			

- voie intrapéritonéale (tableau N° IV - page 85)

- essai effectué sur 10 rats de 131 à 233 g

- variation de la glycémie : chez tous les animaux, augmentation nette de la glycémie, de l'ordre de 40 %, deux heures après l'injection.

- différence moyenne T2 - To = + 49,6 mg % (P moins de 0,01).

- Influence de la dose (tableau N° VI - page 88)

- décocté à 10 %

- essai effectué sur 9 rats de 179 à 193 g

- différence moyenne T2 - To = + 0,4 mg % chez certains il y a une baisse négligeable (9 mg % au maximum), chez d'autres, une augmentation (19 mg % maximum). Ces variations ne sont statistiquement pas significatives.

- décocté à 25 %

- essai effectué sur 10 rats de 127 à 193 g

- différence moyenne T2 - To = + 3,7 mg %, négligeable.

- décocté à 50 %

- essai effectué sur 6 rats de 186 à 285 g

- différence moyenne T2 - To = + 16 mg %. Action variable mais le plus souvent hyperglycémiante ; statistiquement non significative.

./...

ACTION DU DECOCTE DE N'GOUNA CHEZ LE RAT NORMAL
EN FONCTION DE LA CONCENTRATION UTILISEE.
VOIE ORALE

TABLEAU N° VI

LOTS	DECOCTE 10 %		DECOCTE 25 %		DECOCTE 50 %		DECOCTE 100 %	
DOSE	1 ml/100 g		1 ml/100 g		1 ml/100 g		1 ml/100 g	
VOIE	ORALE		ORALE		ORALE		ORALE	
RESULTATS	To	T2	To	T2	To	T2	To	T2
1	107	101	72	52	47	67	58	57
2	89	89	96	89	62	76	50	78
3	92	98	75	65	47	74	48	74
4	101	92	87	77	40	72	50	76
5	96	92	66	56	52	54	48	74
6	80	99	75	113	50	51	50	72
7	92	89	58	70				
8	107	114	78	95				
9	99	92	56	63				
10			64	86				
MOYENNE	95,8	96,2	72,9	76,6	49,6	65,6	50,6	71,8
T2-To	+ 0,4		+ 3,7		+ 16		+ 21,2	
P	plus de 0,9		près de 0,9		plus de 0,02		moins de 0,01	
CONCLUSION	action nulle		action nulle		action nulle		hyperglycémie	

- décocté à 100 %

- essai effectué sur 6 rats de 169 à 214 g

- différence moyenne T2 - To = + 21,3 mg %. L'augmentation moyenne de la glycémie est de 32 %. Les résultats obtenus sont significatifs (P. moins de 0,01).

- extrait sec.

Les expériences effectuées avec les décoctés à 50 et 100 % ayant été réalisées chez des animaux en majorité hypoglycémiques, nous avons jugé bon de confirmer la non-activité de la plante sur la glycémie de rats normoglycémiques. Pour celà, nous avons utilisé l'extrait sec qui nous permet une posologie plus élevée.

- essais effectués : 4 lots de 3 rats mâles de 160 à 293 g, reçoivent par voie orale, 10, 100, 300 et 400 mg/kg d'extrait sec. La glycémie est dosée avant gavage (To), puis 1, 2, 3, 6 et 8 heures après (T1, T2, T3 ...).

- résultats : (tableau N° VII - page 90)

Pas de réponse hypoglycémique en général. Les courbes de variation de la glycémie (exprimée en pourcentage par rapport à To), en fonction du temps en témoignent (fig. 5 - page 91).

- Influence de la répétition des injections (tableau N° VIII page 92).

- essai effectué : les animaux reçoivent par gavage, deux fois par jour, pendant cinq jours, 1 ml pour 100 g de décocté à 25 %. Nous avons utilisé un lot de 5 rats de 147 à 183 g.

./...

VARIATIONS DE LA GLYCEMIE APRES ADMINISTRATION DE DOSES DIVERSES D'EXTRAIT DE N'GOUNA PAR VOIE ORALE

TABLEAU VII

LOTS	1	2	3	4
Nombre rats	3	3	3	3
Poids moyen (g)	177	166	236	264
Dose (mg/kg)	10	100	300	400
Voie	orale	orale	orale	orale
Glycémie (mg/100 ml)				
To	77	73	84	84
T1	73	96	90	91
T2	79	83	89	90
T3	74	86	94	93
T6	72	70	76	82
T8	72	80	78	82
T24			77	80
Variations limites	- 5 à + 1	- 2 à + 22	- 6 à + 10	- 3 à + 10

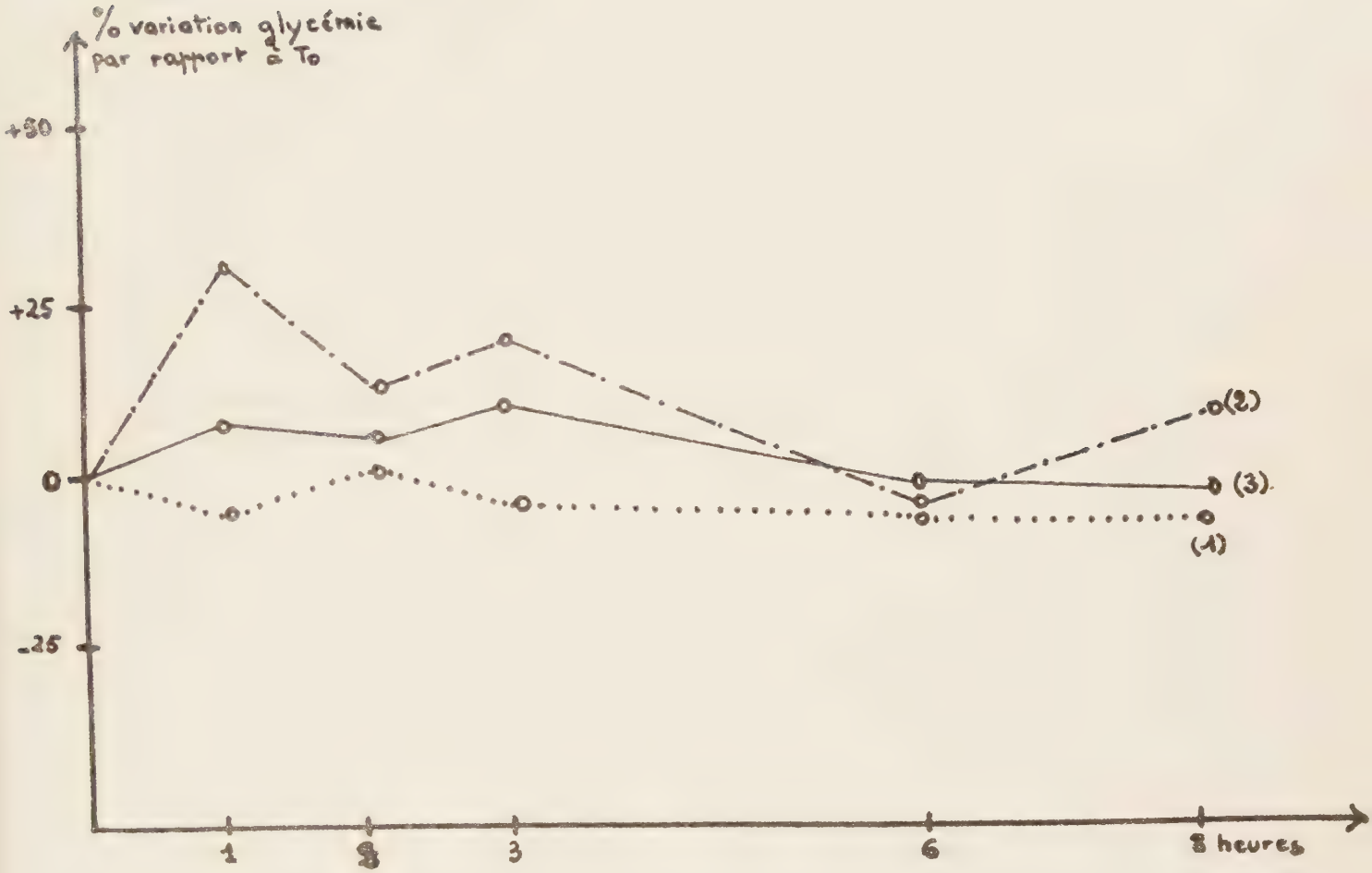

Figure 5

Action de l'extrait aqueux sec de N'gouna sur la glycémie de rats normaux

(1) 10 mg/kg (courbe moyenne de 3 rats)

(2) 100 mg/kg (courbe moyenne de 3 rats)

(3) 400 mg/kg (courbe moyenne de 3 rats)

(cf. tableau N° VII)

ACTION SUB-AIGUE DU N'GOUNA CHEZ LE RAT NORMAL. RESULTATS APRES CINQ JOURS DE TRAITEMENT, PUIS VARIATION DE LA GLYCEMIE APRES UNE NOUVELLE ADMINISTRATION LE CINQUIEME JOUR.

TALBEAU N° VIII

PRODUIT	DECOCTE A 25 %		
DOSE	1 ml p. 100 / 2 fois par jour		
VOIE	O R A L E		
GLYCEMIE .	INITIALE	Après cinq jours	
		Avant inject.	2 h. après
N° essai			
1	61	49	81
2	74	39	70
3	63	30	110
4	68	32	59
5	66	43	
MOYENNE	66,4	38,6	80
Différence	- 27,8 mg %		
P	Moins de 0,01		
Conclusion	Action hypoglycémiante		

- variations observées : dans tous les cas, baisse nette de la glycémie le sixième jour ; cependant qu'une nouvelle injection de drogue entraîne au bout de deux heures une augmentation du taux de glucose sanguin.

- Conclusions

- En injection unique et avec des doses diverses, il n'a pas été possible de mettre en évidence une action hypoglycémiante tant par voie orale que par voie intrapéritonéale.

Lorsque l'on établit la distinction entre animaux normoglycémiques ou hypoglycémiques, il est remarquable de noter que, par voie orale, quelle que soit la dose utilisée chez le rat normoglycémique, le décocté n'entraîne aucune variation sensible de la glycémie. Tandis que chez les animaux hypoglycémiques, l'administration orale de décocté a provoqué une augmentation nette de la glycémie (tableau V, essai N° 4 ; tableau VI, essais avec les décoctés à 50 et à 100 %).

Les essais effectués ne nous permettent pas de conclure à une influence de la dose du décocté utilisé sur son action, à cause des remarques effectuées ci-dessus. Cependant, il est intéressant de signaler que lorsque le décocté est administré en injections orales répétées pendant plusieurs jours, l'hypoglycémie est nette. Dans ce cas toutefois il faut noter que l'effet premier d'une prise orale de décocté en phase d'hypoglycémie est hyperglycémiant (tableau N° VIII - page 92).

b) - Chez les animaux hyperglycémiques

- Hyperglycémies " naturelles "

Au cours de nos essais précédents, nous avons été mis en présence de rats normaux, présentant une glycémie initiale élevée ,nettement

./...

supérieure aux valeurs moyennes habituelles. La plupart du temps, les rats ayant cette particularité étaient plus gros que les autres dans un même lot. Peut-être avions-nous affaire à un diabète par obésité comme l'ont signalé certains auteurs chez le Rat et d'autres espèces animales (62, 141, 90).

Voici les observations que nous avons pu réaliser (cf. fig. 6

- observation 1

- rat mâle de 241 g ayant reçu par voie orale 1 ml pour 100 g de décocté à 25 %

- variation de la glycémie : To = 124 mg %
T1 = 109 mg %
T2 = 107 mg %
13 = 132 mg %
T4 = 85 mg %

chute maximale de 39 mg % au bout de la quatrième heure, la baisse de glycémie se manifestant dès la première heure suivant l'injection.

- observation 2

- rat mâle de 212 g ayant reçu par gavage 1 ml pour 100 g de décocté à 25 %

- résultats obtenus : To = 167 mg %
T1 = 127 mg %
T2 = 125 mg %
T3 = 106 mg %
T4 = 118 mg %

baisse maximale de 61 mg % au bout de 3 heures.

./...

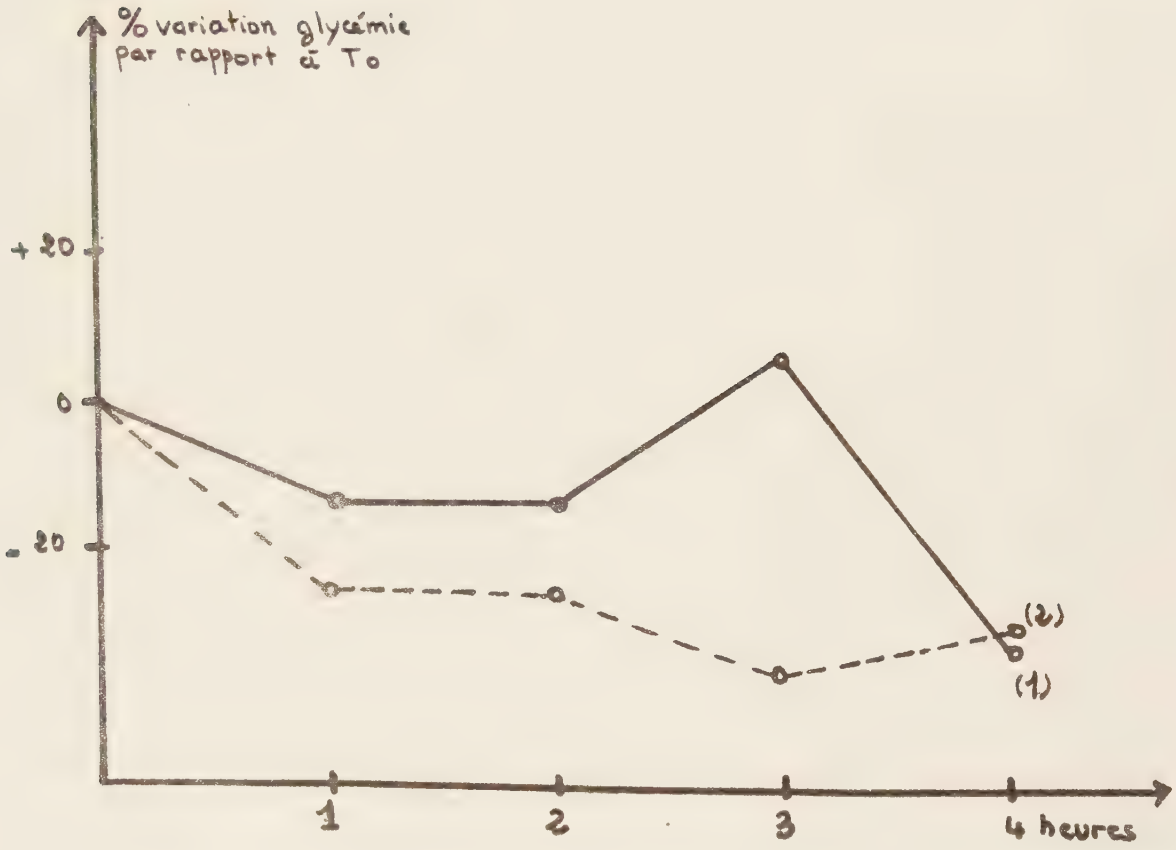

Figure 6

Action du décocté de N'gouna injecté per os à des rats présentant une hyperglycémie "naturelle"

(1) Observation N° 1 : rat ayant reçu 1 ml pour 100 g de décocté à 25 %

(2) Observation N° 2 : rat ayant reçu 1 ml pour 100 g de décocté à 25 %

-observation 7

- rat mâle de 164 g recevant 1 ml pour 100 g de décocté à 10 % par gavage.

- variation de la glycémie : To = 134 mg %
T2 = 78 mg %

Baisse de 58 mg % au bout de deux heures.

- Diabète alloxanique

Nous avons utilisé des rats présentant un diabète méta-alloxanique, à la suite d'une injection de 200 mg/kg d'alloxane i.p. La positivité de la glycémie a été vérifiée avant chaque expérience. Nous avons opéré sur deux lots : témoin et essai (tableau N° IX - page 97).

- lot témoin

- essai effectué : 5 rats de 90 à 170 g reçoivent par gavage 1 ml pour 100 g de solution de NaCl à 9 p. 1000.

- variation de la glycémie : par rapport à To, nous notons des écarts allant de + 135 à - 64 mg %. Un seul rat présente une baisse de glycémie appréciable (essai).

- chiffres (fig. 7 - page 98)

- moyenne de To : 369,6 mg %
" T2 : 373 mg %
T4 : 380,4 mg %

moyenne de :
T2 - To = + 3,4 mg %
" T4 - To = + 18,8 mg %

./...

ACTION HYPOGLYCEMIANTE DE LA POUDRE DE N'GOUNA CHEZ LE RAT RENDU DIABETIQUE PAR INJECTION DE 200 mg/kg d'ALLOXANE COMPARAISON AVEC UN LOT TEMOIN RECEVANT DANS LES MEMES CONDITIONS UNE SOLUTION DE CHLORURE DE SODIUM.

TABLEAU N° IX

LOTS	TEMOIN			ESSAI		
PRODUIT	Solution NaCl 9 p. 1000			Macéré à 10 %		
DOSE	1 ml pour 100 g					
VOIE	O R A L E					
GLYCEMIES	To	T2	T4	To	T2	T5
Essai N°						
1	135	131	121	272	270	184
2	408	440	390	410	296	173
3	409	427	424	278	306	118
4	483	485	618	426	79	144
5	413	382	349			
MOYENNE	369,6	373	380,4	346,5	238	155
Différence par rapport à To		+ 3,4	+ 18,8		- 108,5	- 191,5
CONCLUSION	action nulle			action hypoglycémiante		

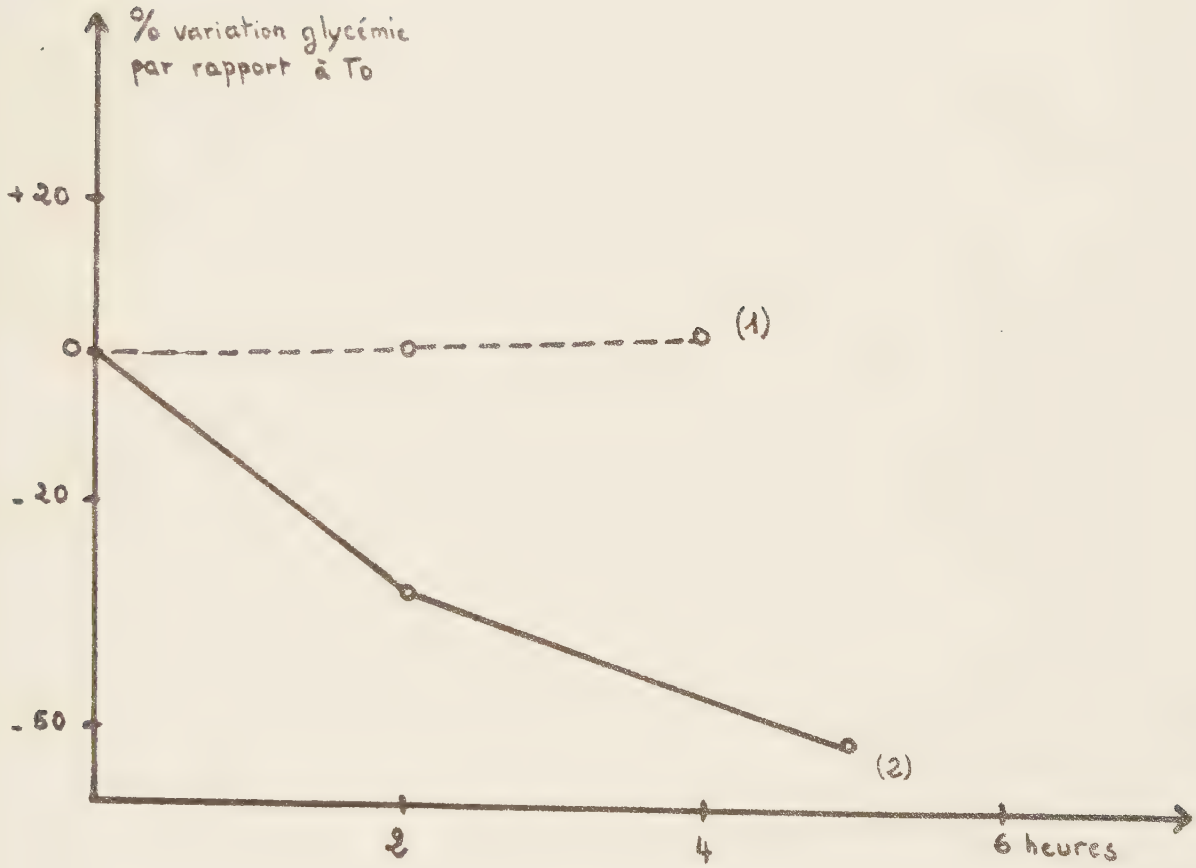

Figure 7

Action du macéré de N'gouna à 10 % sur la glycémie de rats rendus diabétiques par injection d'alloxane (200 mg/kg)

(1) Courbe moyenne de variation de glycémie de 5 rats recevant NaCl 8g pour 1000

(2) Courbe moyenne de variation de glycémie de 4 rats recevant le macéré per os.

(cf. tableau N° IX)

- lot essai

- essai effectué : 4 rats de 120 à 160 g reçoivent par voie orale 1 ml pour 100 g de macéré à 10 %.

- variation de la glycémie : par rapport à To., nous observons dans tous les cas des baisses allant de -88 à - 347 mg %.

- chiffres : (fig. 7 - page 98)

moyenne de To = 346,5 mg %
" T2 = 238 mg %
" T5 = 155 mg %

moyenne de T2 - To = -108,5 mg %
T5 - To = -191,5 mg %.

c) - Conclusions

L'action hypoglycémiante du décocté, administré par voie orale est nette chez les animaux présentant une hyperglycémie "naturelle" ou un diabète méta-alloxanique consécutif à une injection d'alloxane par voie intrapéritonéale (200 mg/kg). Cette action se manifeste dès la première heure suivant l'injection, et se prolonge au-delà de la cinquième heure. Nos essais n'ayant pas été poursuivis pendant un temps plus long.

Dans aucun des cas, la glycémie n'a atteint un taux inférieur à la valeur normoglycémique. De plus, l'action hypoglycémiante s'est manifestée avec des doses totalement inactives chez le rat normal. Il semble d'ores et déjà nécessaire de faire la distinction entre action hypoglycémiante et action antidiabétique de la plante.

./...

4°) - Potentialisation de l'insuline exogène

a) - technique d'étude : deux lots de 3 rats, de 162 à 240 g, reçoivent :

- lot 1 (témoin) : insuline 2 U/kg par voie sous cutanée ;

- lot 2 (essai) : 1 heure avant l'insuline, administration de décocté à 25 % per os, à la dose de 1 ml p. 100 g.

Avant toute injection, dosage de la glycémie initiale, puis détermination une heure et deux heures après l'administration d'insuline.

b) - résultats (tableau N° X - page 101) :

Dans les deux lots, l'action hypoglycémiante de l'insuline s'est manifestée. La différence d'intensité d'action observée entre les deux lots n'est statistiquement pas significative.

c) - conclusions

Dans nos conditions expérimentales, il n'y a pas eu de potentialisation de l'insuline exogène. Cependant, il est possible que la dose d'insuline utilisée soit trop forte et ne permette pas la mise en évidence de différences d'action dans les lots témoin et essai.

Le Lapin se prête mieux à ce type d'essai.

5°) - Action antihyperglycémiante

Les résultats obtenus avec la poudre de feuilles de S. birrea sur la glycémie du rat normal et sur la potentialisation de l'insuline exogène dans nos conditions expérimentales, nécessitent une recherche de son activité antihyperglycémiante pour expliquer les modalités de son action.

./...

APPRECIATION DE LA POTENTIALISATION DE L'INSULINE EXOGENE PAR LE N'GOUNA. PAR INJECTION D'INSULINE 1 HEURE APRES QUE LES ANIMAUX AIENT ABSORBE LA DROGUE, IL N'Y A PAS D'EFFET POTENTIALISATEUR DE L'HORMONE

TABLEAU N° X

LOT	TEMOIN	ESSAI
PRODUIT - Extrait - Insuline	 - 2 U/kg	 1) décocté 10 % (1ml/100 g) 2) 2 U/kg 1 heure après
Nombre de Rats	3	3
Poids moyen	216	208
GLYCEMIE (mg/ p. 100 ml) To T2	 81 41	 87,6 58,3
T2 - To	- 40 ± 32,4 (P 5 %)	- 29,3 ± 56,3 (P 5 %)
Différence entre les lots	40 - 29,3 = 10,7	
Probabilité	Comprise entre 10 et 20 %	
Conclusion	NON SIGNIFICATIVE	

a) - Hyperglycémies glucosidiques

- essai effectué

- lot témoin : les animaux ne reçoivent per os que la solution de glucose à 50 % à la dose de 1 ml pour 100 g.

- lot essai : une heure avant le glucose, administration per os de décocté à 25 %.

Dans tous les lots, 10 rats. Prises de sang To et T2 après l'ingestion du sucre.

- résultats (tableau XI - page 103)

- lot témoin : différence moyenne T2-To = + 45,6 ± 20,1 mg % soit une augmentation de 56,4 % de la glycémie au bout de deux heures.

- lot essai : différence moyenne T2-To = 6,9 ± 11,1 mg %. Spit une augmentation de 8 % au bout de deux heures.

Du point de vue statistique, la différence des taux de glucose sanguin entre les lots essai et témoin, deux heures après l'injection de sucre est de : + 38,7 mg % (P moins de 0,01).

- courbes d'hyperglycémie provoquée (fig. 8 - page 104)

Nous avons dosé To, T1 et T2 dans deux lots de 16 rats chacun (tableau N° XII - page 105). Voici les valeurs moyennes obtenues :

- lot témoin : To = 84,9 mg %
T1 = 124,2 mg %
T3 = 120,7 mg %

soit : T1-To = 39,3 mg %
T2-To = 35,8 mg % .

./...

TEST DE CHARGE AU GLUCOSE

ACTION DU DECOCTE DE N'GOUNA A 25 % SUR LE TEST D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE AU GLUCOSE

TABLEAU N° XI

LOTS	Rats N°	To	T2	X = T2-To	$\bar{X} = \frac{\Sigma x}{n}$
A	16	90	127	+ 37	
T E M O I N	18	74	132	+ 58	
5	20	84	191	+107	
Injection de sol.	22	88	154	+ 66	$\frac{456}{10} = 45,6 \pm 20,1$
de glucose à 50 %	8	89	128	+ 39	
1 ml p. 100 g per	24	78	121	+ 43	
os	26	80	94	+ 14	
	28	66	136	+ 70	
	30	68	62	- 6	
	32	91	119	+ 28	
B	15	86	109	+ 23	
E S S A I	17	77	102	+ 25	
	19	86	112	+ 26	
Administration de	21	125	93	- 32	
décocté de N'gou-	11	82	65	- 17	$\frac{69}{10} = 6,9 \pm 11,1$
na à 25 % (1 ml	23	94	85	- 9	
p. 100 g) par	25	91	102	+ 11	
voie orale 1 heu	27	66	75	+ 9	
re après injec-	29	87	89	+ 2	
tion de glucose	31	63	94	+ 31	
X A - X B	38,7 mg %				
P	< 0,01				

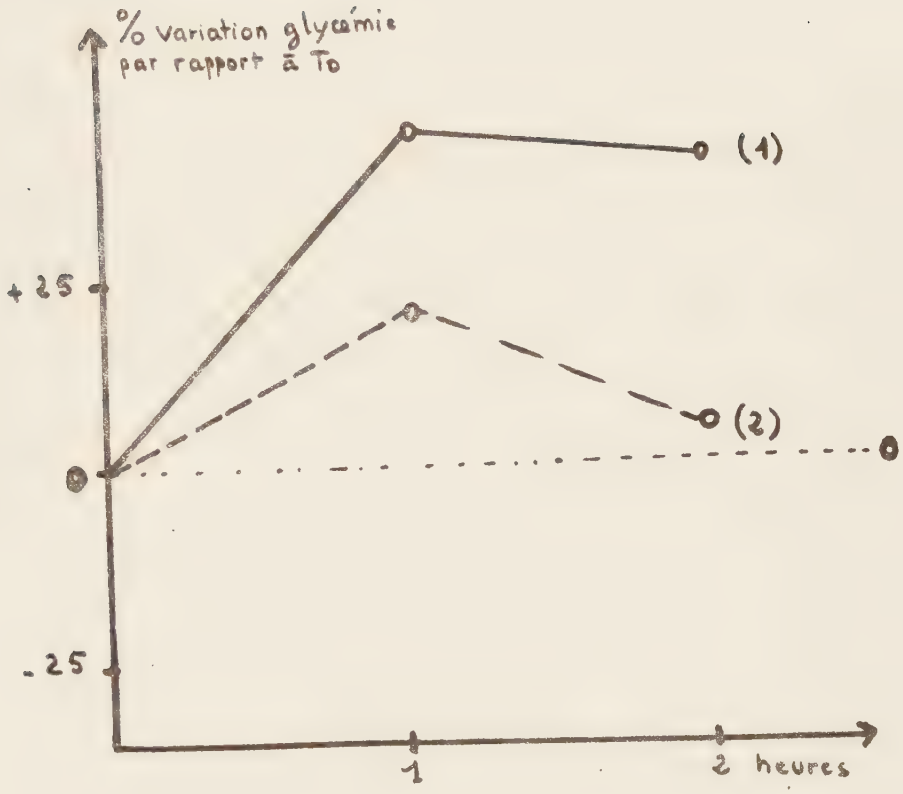

Figure 8

Action du décocté de N'gouna à 25 % sur l'hyperglycémie provoquée au glucose

(1) Courbe moyenne d'hyperglycémie au glucose injecté per os (sol. à 50 %, 1 ml p. 100 g) à 16 rats normaux.

(2) Courbe moyenne obtenue avec 16 rats normaux ayant reçu 1 ml p. 100 g de décocté 1 heure avant le glucose.

(cf. Tableau N° XII)

TEST DE CHARGE AU GLUCOSE

ACTION DE DECOCTE DE N'GOUNA A 25 % ADMINISTRE PAR VOIE ORALE SUR L'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE AU GLUCOSE CHEZ LE RAT.

TABLEAU N° XII

LOTS	T E M O I N			E S S A I		
Injection	GLUCOSE			N'GOUNA + GLUCOSE		
	To	T1	T2	To	T1	T2
1	107	111	109	92	76	90
2	106	152	131	97	106	92
3	75	107	94	114	137	89
4	89	109	128	109	107	79
5	87	107	125	89	136	109
6	86	94	103	82	93	65
7	89	104	105	109	86	77
8	90	141	127	86	120	109
9	74	141	132	77	98	102
10	84	129	191	86	125	112
11	88	154	154	125	120	93
12	78	130	121	94	132	85
13	80	107	94	91	127	102
14	66	148	136	66	78	75
15	68	130	62	87	146	89
16	91	123	119	63	110	94
TOTAL	1358	1987	1931	1467	1797	1564
MOYENNE	84,9	124,2	120,7	91,7	112,3	97,7

- lot essai : To = 91,7 mg %
T1 = 112,3 mg %
T2 = 97,7 mg %

soit T1-To = +20,6 mg %
T2-To = + 6 mg %.

Nous avons par ailleurs cherché à préciser l'action du N'gouna sur l'allure générale de la courbe en augmentant le nombre des dosages de glycémie. Pour cela, nous administrons, par voie orale, à deux rats (152 et 177 g) 1 ml pour 100 g de décocté à 25 % une heure avant la prise de glucose (1 ml pour 100 g de solution à 50 %).

Détermination de la glycémie initiale, puis de la glycémie 30, 60, 90 et 120 minutes après la dernière administration de produit.

Nous observons que, par rapport à une courbe témoin, le pic hyperglycémique apparaît plus tôt et la glycémie baisse plus rapidement. Au bout d'une heure, le taux de glucose sanguin a retrouvé sa valeur initiale chez les animaux ayant reçu la plante ; alors que dans la courbe d'hyperglycémie provoquée chez le rat normal, la valeur normoglycémique n'est atteinte qu'au bout de quatre heures environ.

De plus, la phase d'hypoglycémie qui est un phénomène normal (dû à la libération d'insuline endogène) est ici précoce (fig. 9 - page 107)

- remarque

Notons un résultat intéressant chez l'un des rats du lot essai qui présentait une hyperglycémie initiale.

- Rat 21 (mâle 246 g) To = 125 mg %
T1 = 120 mg %
T2 = 93 mg %.

./...

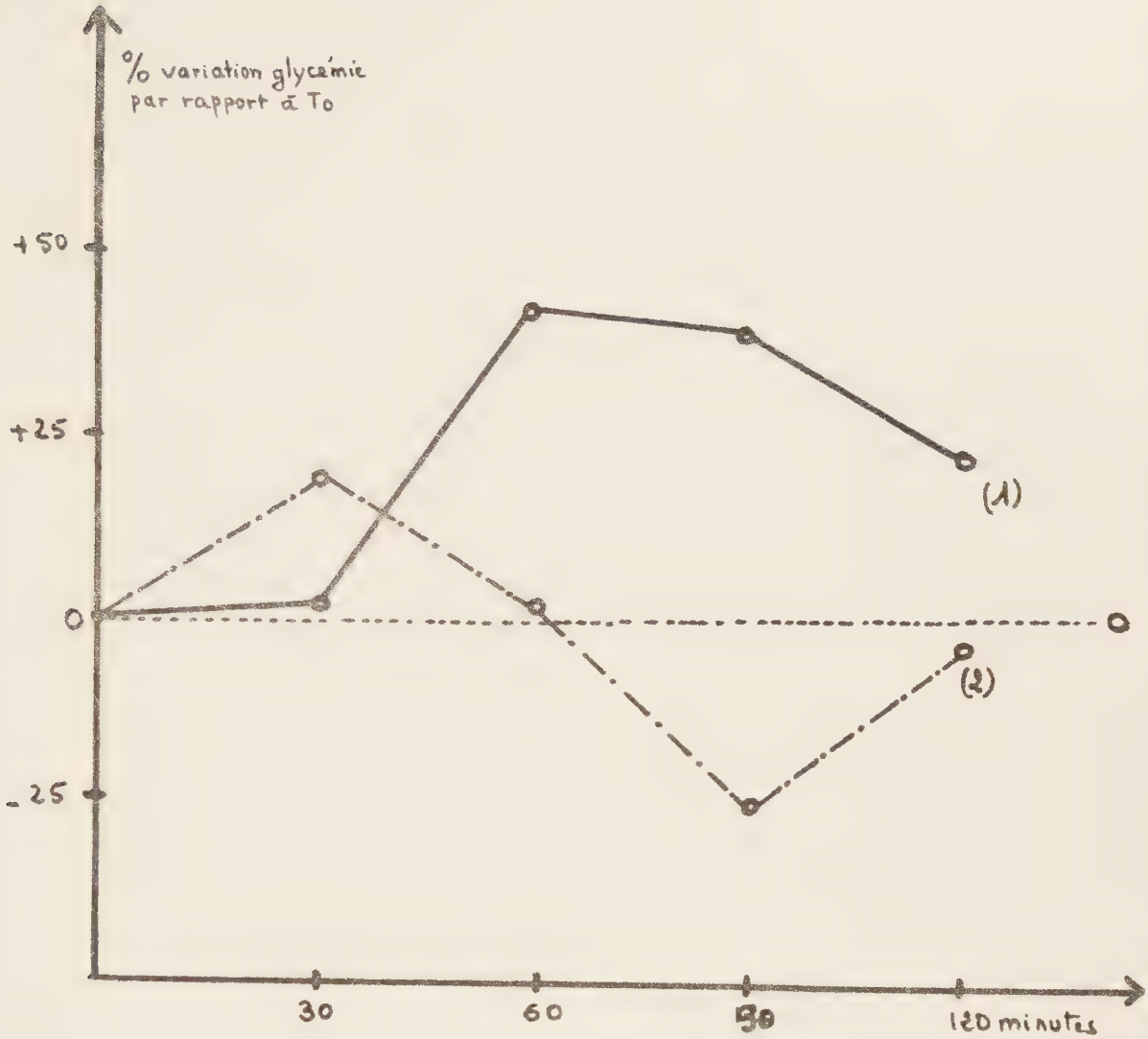

Figure 9

Courbe d'hyperglycémie provoquée au glucose par voie orale

(1) courbe témoin

(2) courbe essai (action du S. birrea).

Il n'y a pas de pic hyperglycémique, au contraire, le taux de glucose sanguin au bout de deux heures est devenu normal, ceci malgré l'injection de sucre.

- conclusion

L'administration de décocté 1 heure avant l'injection per os de glucose n'empêche pas l'hyperglycémie mais produit des modifications significatives de la hauteur du pic hyperglycémique et de la durée de l'hyperglycémie, traduisant une amélioration de l'assimilation du glucose par l'organisme, ou du moins, une disparition plus rapide du sucre dans le sang.

Nous avons relevé un cas d'animal présentant une hyperglycémie initiale et ayant reçu le décocté et le glucose. Il est remarquable de noter que dans de telles conditions, l'effet de la surcharge en glucose ne se soit pas manifesté par un pic hyperglycémique.

b) - Hyperglycémies adrénaliniques

- essai effectué

Deux lots : témoin et essai.

- lot témoin : 10 rats de 150 à 252 g reçoivent 0,2 mg/kg d'adrénaline par voie sous-cutanée ;

- lot essai : 8 rats de 146 à 242 g reçoivent par voie orale 30 minutes avant l'adrénaline, le décocté de N'gouna (à 25 % - 1 ml pour 100 g) ;

Dans tous les lots, dosage de la glycémie avant toute injection (To), puis 1 heure, 2 heures et 3 heures après l'adrénaline.

./...

- Résultats

- lot témoin (tableau XIII - page 110) dans tous les cas il y a augmentation de la glycémie dès la première heure, le taux de sucre sanguin tendant à baisser à partir de la deuxième heure.

Valeur moyenne de la glycémie : To = 60,1 mg %
T1 = 138,3 mg %
T2 = 147,5 mg %
T3 = 108 mg %

Différence moyenne T2 - To = 87,4 mg % ± 36,6 (P moins de 0,01).

- lot essai : (tableau N° XIV - page 111) chez tous les animaux, dès la première heure, il y a augmentation nette de la glycémie. Cette hyperglycémie se maintient jusqu'à la troisième heure, sauf dans un cas (essai 8) où à la deuxième heure, il y a diminution nette de la glycémie.

Valeurs moyennes : To = 70,6 mg %
T1 = 111,7 mg %
T2 = 115,3 mg %
T3 = 110,6 mg %

Différence moyenne T2-To = 44,7 mg % ± 26,0 (P moins de 0,01).

- comparaison statistique des résultats trouvés dans les deux lots : la différence d'intensité de l'hyperglycémie des lots témoin et essai n'est pas significative, c'est-à-dire que l'adrénaline conserve son activité malgrè l'action de la drogue (tableau XV - page 112).

- Remarque

Du fait des différences individuelles observées dans les taux

./...

HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR L'ADRENALINE (LOT TEMOIN)

TABLEAU N° XIII

PRODUIT	ADRENALINE (voie SOUS - CUTANEE)			
DOSE	0,2 mg/kg			
ESSAI N°	To	T1	T2	T3
1	34	230	123	
2	32	121	148	
3	55	162	279	
4	45	146	153	
11	69	165	137	119
12	82	121	125	116
13	69	114	118	107
16	70	112	139	122
17	70	102	125	117
18	75	110	128	103
MOYENNE	60,1	138,3	147,5	108,0

ACTION DU N'GOUNA VIS A VIS DE L'HYPERGLYCEMIE

ADRENALINIQUE CHEZ LE RAT (LOT ESSAI)

TABLEAU N° XIV

PRODUIT	DECOCTE A 25 % N'GOUNA (voie orale		ADRENALINE s.c.	
DOSE	Décocté 1 ml / 100 g		Adrénaline 0,2 mg/kg	
ESSAI N°	To	T1	T2	T3
8	103	117	82	
9	45	112	150	
10	34	68	103	
14	64	109	79	90
15	60	118	116	112
22	107	126	128	148
23	75	125	137	98
24	77	119	128	105
MOYENNE	70,6	111,7	115,3	110,6

HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR L'ADRENALINE - COMPARAISON DES DIFFERENTS LOTS

TABLEAU N° XV

LOTS	TEMOIN	ESSAI
Nombre de rats	10	8
Poids	150 - 252 g	146 - 242 g
Injection	Adrenaline	N'gouna puis 1/2 heure après, Adrénaline
To (Valeur moyenne)	60,1	70,6
T2 (Valeur moyenne)	147,5	108,0
T2 - To	+ 87,4 ± 36,6 $P < 0,01$	+ 44,7 ± 26,0 $P < 0,01$
Comparaison statistique avec lot témoin		$P = 0,1$
Conclusion		Différence non significative.

de glycémie initiale des animaux utilisés au cours des expériences ci-dessus, nous avons jugé bon de procéder à une expérimentation complémentaire.

- protocole expérimental

Nous utilisons 3 lots de 3 rats chacun, chez lesquels nous déterminons To.

L'extrait est administré, par voie orale, à la dose de 200 mg/kg, tandis que l'adrénaline est injecté par voie sous-cutanée (0,2 mg/kg).

lot A : les animaux reçoivent l'adrénaline une heure après injection de la drogue.

lot B : les rats ne reçoivent que de l'adrénaline ;

lot C : l'adrénaline est injectée une heure avant la drogue.

Dans tous les lots, dosage de la glycémie 1, 2 , 3, 6 et 8 heures après la dernière injection.

- résultats (tableau N° XVI - page 114) - (fig. 10 - page 115)

lot B : les résultats obtenus correspondent à ceux que l'on observe normalement. Phase d'hyperglycémie en plateau, retour au taux initial au bout de 3 heures environ, puis phase d'hypoglycémie consécutive à une libération d'insuline endogène.

lot A : (drogue avant adrénaline) la phase d'hyperglycémie est plus prononcée, elle n'est pas en plateau. Le retour à la valeur initiale est plus tardif, et la phase d'hypoglycémie n'apparaît pas après huit heures.

lot C : l'injection de drogue une heure après l'adrénaline n'a pas entraînée de modifications de l'hyperglycémie adrénalinique ; la phase d'hypoglycémie est moins prononcée et plus tardive.

./...

ACTION DE LA DROGUE INJECTEE PER OS (200 mg/kg d'EXTRAIT) SUR L'HYPERGLYCEMIE ADRENALINIQUE (0,2 mg/kg - SOUS CUTANEE).

TABLEAU N° XVI

LOT	A	B	C
Nbre de RATS	3	3	3
Poids moyen (g)	211	214	214
Injection	N'Gouna 1 heure avant Adrénaline	Adrénaline seule	Adrénaline 1 heure avant N'gouna
Glycémie (mg %)			
To	96	107	93
T1	143	154	156
T2	177	152	126
T3	145	121	104
T6	100	81	80
T8	81	46	79
Hyperglycémie maximum (P 5 %)	+ 81 ± 46,4	+ 47 ± 31,3	+ 63 ± 43,4
Différence avec lot témoin	+ 34 (P ≠ 0,02)		+ 14 (P ≠ 0,02)
Hyperglycémie maximum	+ 15	+ 51	+ 14

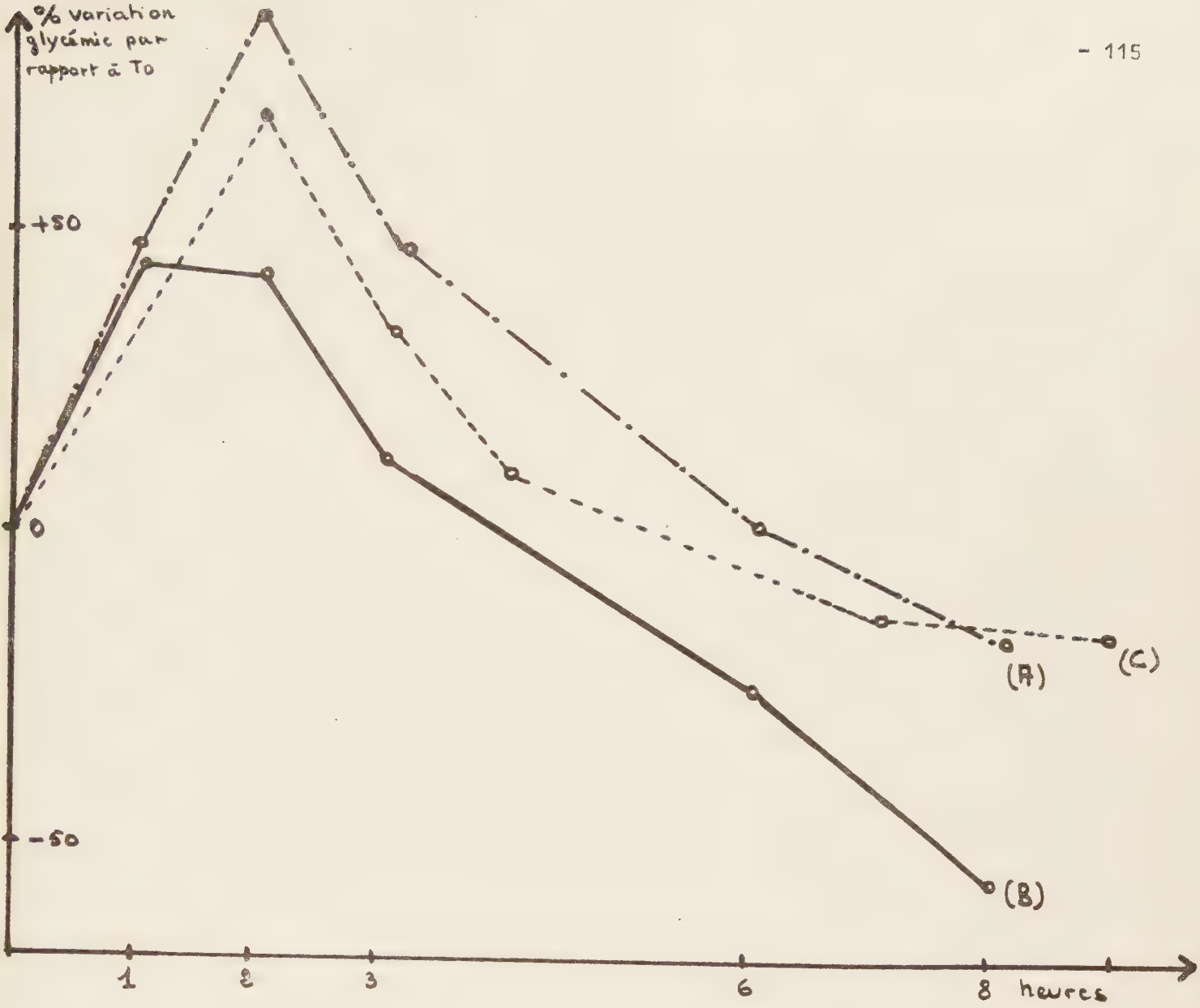

Figure 10

Courbes d'hyperglycémie provoquée par l'Adrénaline

(A) Moyenne de 3 rats recevant : adrénaline (0,2 mg/kg - s.c.) 1 heure après l'extrait (200 mg/kg - per os).

(B) Moyenne de 3 rats recevant : adrénaline seule.

(C) Moyenne de 3 rats recevant : l'extrait 1 heure après l'adrénaline

(cf. Tableau N° XVI)

- conclusions

Dans le premier essai effectué, on peut classer, tant dans le lot témoin que dans l'autre les animaux utilisés en deux groupes : ceux ayant une glycémie initiale normale et ceux ayant un To bas (lot témoin : rats N° 1, 2, 3, et 4 ; lot essai : rats N° 9 et 10) (tableaux XIII - page 110 et XIV - page 111).

Dans le lot témoin, les animaux hypoglycémiques ont donné le pic hyperglycémique le plus élevé ; tandis que pour ce même type de rats dans le lot essai, l'élévation du taux de glucose sanguin est moindre. Tout se passe comme si, dans de tels cas, la décharge de glucose est atténuée sous l'influence de la plante et que donc celle-ci a une action antihyperglycémiante vis-à-vis de l'adrénaline. Cependant, le nombre restreint des essais ne nous permet pas encore de conclure dans ce sens.

Il est toutefois net, que dans nos conditions expérimentales, la plante n'a pas d'effet sur l'hyperglycémie adrénalinique chez le rat normoglycémique.

6°) - Discussion des résultats

L'étude de l'action du Sclerocarya birrea sur la glycémie du Rat nous a donné les résultats suivants :

- chez l'animal normal, après une administration unique du produit, l'effet est variable suivant la voie utilisée et suivant la valeur de la glycémie initiale.

Ainsi, par voie intrapéritonéale, nous avons mis en évidence une action hyperglycémiante ; tandis que par voie orale, lorsque l'animal

./...

est hypoglycémique, le N'gouna entraîne une réponse hyperglycémique. De plus, chez le Rat normoglycémique, il n'y a pas de variation de la glycémie sous l'influence de la plante.

- Cependant, après des prises répétées de décocté, toujours chez le Rat normal, nous avons observé une hypoglycémie nette.

- chez le Rat présentant un diabète méta-alloxanique ou une hyperglycémie "naturelle", le S. birrea crée une baisse de glycémie d'autant plus prononcée que le taux initial de glucose sanguin est élevé.

Ainsi, par utilisation d'un macéré à 10 % (administré par voie orale, à la dose de 1 ml pour 100 g), nous obtenons un pourcentage moyen de chute maximum de 45 % pour les animaux ayant moins de 300 mg % de glucose dans le sang ; alors que la chute est de 70 % chez ceux ayant une glycémie supérieure à 400 mg % .

- chez le Rat présentant une hyperglycémie transitoire par surcharge glucosidique, la disparition du glucose sanguin est nettement plus accentuée sous l'action de la plante, avec apparition précoce de la phase d'hypoglycémie.

Par contre, l'hyperglycémie adrénalinique n'est pas sensiblement diminuée par administration de décocté ou d'extrait dans nos conditions expérimentales, chez le rat normoglycémique.

Ces résultats appellent des éclaircissements sur plusieurs points.

En effet, l'action hyperglycémiante de cette plante, dite antidiabétique, semble pour le moins curieuse

Cependant, dans les essais portant sur d'autres médications hypoglycémiantes, en particulier sur les biguanides ou certaines drogues

./...

végétales (Anacardium occidentale, galega ...), les auteurs ont également signalé une période plus ou moins brève d'hyperglycémie, dont ils ont donné des explications diverses.

- certains invoquent la présence de principes hyperglycémiants différents des principes antidiabétiques.

- pour LINS et AGUIAR (1), s'inspirant des travaux de STURM et KAUSMANNS, qu'ils citent, l'action hyperglycémiante initiale observée chez quelques animaux lors de l'essai de Anacardium occidentalis, serait due à une stimulation centrale du sympathique, qui entraînerait une sécrétion du glucagon pancréatique.

- SIMMONET et TANRET (120), expérimentant la galégine, soutiennent que le facteur capital conditionnant l'apparition de l'hyper ou de l'hypoglycémie paraît être l'état préalable des réserves du glycogène. Si les réserves glycogéniques de l'animal sont normales ou faibles, la galégine amène l'hypoglycémie, si elles sont surabondantes,l'hyperglycémie. A l'actif de cette hypothèse, ils apportent les résultats obtenus dans les épreuves de charge :

  - dans les hyperglycémies adrénaliniques, la galégine s'est révélée sans action : le foie est vidé de ses réserves et l'animal se rapproche d'un individu soumis au jeûne ;

  - dans les hyperglycémies glucosidiques, où les réserves de glycogène ne sont pas appauvries, la galégine est hyperglycémiante.

- Mme MAYA SIGOGNEAU JAGODINSKI et coll. (119) ont également observé cette action hyperglycémiante lors de l'étude du Jambul. Selon eux, l'intensité de cette action dépendrait de l'état nutritionnel de l'animal, qui règle les réserves glucidiques ainsi que toute la régulation hormonale de la glycémie

./...

au moment envisagé.

- SASSINE et coll. (118) ont mis en évidence une action hyperglycémiante de l'insuline dans des conditions expérimentales particulières. Travaillant sur des formations musculaires isolées, ils constatent d'abord, qu'elles sont en mesure d'utiliser le glucose du milieu circulant en présence d'insuline, à des concentrations quasi physiologiques. L'hypoglycémie due à l'insuline se produisant avec un temps de latence d'une demi heure environ. Si on injecte alors une dose massive (20 U/ml) supplémentaire d'insuline, la réponse obtenue varie suivant le moment de l'injection. Si elle est pratiquée assez tôt, dès que l'action de l'insuline sur la perméation et l'utilisation cellulaire est prédominante, la réponse se traduit par une baisse accentuée de la glycémie. Si par contre, l'injection se fait au bout d'une heure ou plus, quand le glucose circulant a eu le temps de se répandre dans l'intérieur des cellules tissulaires, la réponse consiste en une brusque élévation de la glycémie circulante. Fait que les auteurs interprètent comme étant dû à la remise en circulation du sucre préalablement stocké dans les lacunes du réticulum sarco-endoplasmique de l'espace extra-cellulaire du muscle, peut-être sous forme de glycogène.

Si l'on considère toutes ces données, et à la lumière de nos propres expériences, il apparaît que le lien essentiel entre les diverses expérimentations soit le taux de glucose circulant.

Nous en avons envisagé l'importance lors du rappel que nous avons fait sur la régulation de la glycémie, dans la première partie de notre travail.

En général, les chercheurs ont rarement fait la distinction entre animaux normoglycémiques et hypoglycémiques pour l'interprétation

./...

de leurs essais.

Or, il nous est apparu que cette distinction était fondamentale pour l'explication ultérieure des résultats obtenus.

L'importance de la valeur de la glycémie avant toute administration de drogue, dans le cas du S. birrea, plaide en faveur de la non stimulation directe des cellules bêta du pancréas endocrine, à l'opposé de ce que l'on obtient avec les sulfamides hypoglycémiants (69, 102).

L'hormone hypoglycémiante, lorsque sa sécrétion est stimulée directement, agit en effet de la même façon, suivant la dose utilisée, quelque soit le taux de la glycémie.

Autres arguments en faveur de la non stimulation directe de l'insulino-sécrétion :

- chez le diabétique, des doses réduites, totalement inactives chez le Rat normal produisent une baisse notable de la glycémie ; et dans ce cas, plus le taux de glucose sanguin est proche de la normale, moins l'action est intense.

- au cours de nos essais, tant chez le Rat normal que chez le diabétique, (et en particulier dans la recherhce de la toxicité de la plante où nous avons administré des doses massives), nous n'avons jamais observé de syndrôme hypoglycémique.

La poudre de feuilles de S. birrea a donc une action véritablement "régulatrice" sur la glycémie. Elle tend en effet à la libération de glucose circulant dans les cas d'hypoglycémie ; et au contraire, à la disparition de glucose circulant dans les cas d'hyperglycémie.

./...

Il semble que S. birrea permet la mise en jeu d'un mécanisme physiologique de régulation du taux de glucose sanguin.

Le fait que par voie intrapéritonéale nous ayons obtenu une action hyperglycémiante chez les animaux normoglycémiques, laisse à penser que l'effet premier du N'gouna est hyperglycémiant.

Les résultats variables obtenus par administration orale, donnent,comme peu probable,l'existence d'un principe hyperglycémiant propre à la plante.

Il est plus logique de faire intervenir un système hyperglycémiant physiologique que stimulerait la drogue et qui serait capable de provoquer une régulation du taux de sucre sanguin.

Dans cet ordre d'idée, nous envisagerons deux explications possibles : la stimulation de récepteurs adrénergiques et la libération de glucagon.

a) - récepteurs adrénergiques

Les résultats d'essais in vitro sur pancréas isolé de rat ont conduit des chercheurs à affirmer que la stimulation des récepteurs alpha adrénergiques entraînerait une inhibition de la sécrétion d'insuline, tandis que celle des récepteurs bêta provoquerait une augmentation de la sécrétion (82).

La signification physiologique de telles observations étant que : chez l'animal normal à jeûn, le taux élevé des catécholamines dans le sang induit par l'hypoglycémie, stimulerait la glycogénolyse hépatique et

./...

la lipolyse, et inhiberait la sécrétion d'insuline. Un apport glucidique exogène entraînant les mécanismes inverses (57).

A la suite de nos essais concernant les hyperglycémies adrénaliniques provoquées in vivo (tableau N° XVI - page 114) (fig. 10 - page 115) nous sommes amenés à faire les remarques suivantes :

- que la drogue soit injectée avant ou après l'adrénaline, la glycémie tend à baisser au même moment, c'est-à-dire environ deux heures après administration de l'hormone de la médullosurrénale ;

- la glycémie atteint des taux hypoglycémiques dans le cas où seule l'adrénaline est injectée (lot B), mais reste à des valeurs normoglycémiques lorsqu'il y a intervention de la plante (lots A et C).

Or nous savons que cette baisse de la glycémie est consécutive à l'élévation du taux de glucose sanguin qui provoque une insulinosécrétion non "contrôlée" dans le lot B,"contrôlée" dans les lots A et C. Et la mise en jeu d'une stimulation ou d'une inhibition des récepteurs adrénergiques ne permet pas de donner une explication satisfaisante de nos résultats.

b) - glucagon

Des recherches effectuées sur le rôle du glucagon dans le métabolisme des glucides conduisent à penser que le glucagon a une action synergique plutôt qu'antagoniste avec l'insuline, et qu'il joue un rôle important dans le métabolisme des glucides (100).

D'autres arguments plaident également pour un rôle hormonal du glucagon dans la régulation de la glycémie. Ainsi, chez les reptiles et les oiseaux, la disparition simultanée des cellules alpha et bêta par pan-

./...

créatectomie produit un déséquilibre où la disparition du glucose sanguin l'emporte sur l'apport. Dans ces conditions, le contrôle de la glycémie se fera plus facilement par une hormone hyperglycémiante, comme le glucagon. Chez les mammifères, la situation inverse se présente (13).

La difficulté d'atteindre une certitude au sujet de l'action hormonale possible du glucagon est augmentée du fait de la multiplicité des antagonistes de l'insuline (S.T.H., glucocorticoïdes, adrénaline ...). Cependant à la suite d'expérimentation récentes, entreprises sur le rôle du glucagon, on tend à penser que l'effet physiologique premier de l'hormone des cellules Langheransiennes alpha serait de stimuler la libération d'insuline et de régler la quantité de substrat ingéré (114). E. SAMOLS et coll. (116) nous donnent les résultats suivants :

- l'hormone des cellules alpha a une action insulinogénique directe aussi bien in vivo qu'in vitro ;

- la concentration du sang en glucagon augmente sous l'influence d'une surcharge orale en glucose ; l'injection intraveineuse de sucre n'ayant aucun effet ;

- pour de faibles doses de glucagon, l'hypoglycémie diminue et l'hyperglycémie augmente la sécrétion d'insuline ; pour de fortes doses quelle que soit la valeur de la glycémie, l'injection intraveineuse de glucagon entraîne la libération de l'hormone hypoglycémiante ;

- chez certains malades, notamment ceux présentant un diabète ou une tumeur des cellules des îlots de Langherans, la réponse de l'insulinosécrétion au glucose administré par voie intraveineuse n'a pas lieu, tandis que l'injection per os de sucre entraîne une libération d'insuline ; chez de tels sujets, l'administration parentérale de glucagon provoque la sécrétion des cellules bêta du pancréas.

./...

En examinant les résultats obtenus à la lumière d'une stimulation possible des cellules alpha du pancréas, nous pouvons expliquer les principaux faits suivants :

- l'action non hypoglycémiante chez l'animal normoglycémique, et les effets hyperglycémiants observés chez les animaux hypoglycémiques ;

- la relation existant entre la réponse hypoglycémiante et l'importance de l'hyperglycémie et dans ce même ordre d'idée, la distinction entre action antidiabétique et action hypoglycémiante ;

- la réponse hypoglycémique précoce par action de la drogue sur hyperglycémies consécutives à une surcharge orale en glucose ;

- la"régulation" de l'action de l'insulinosécrétion dans les hyperglycémies adrénaliniques provoquées in vivo (lots A et C, tableau N° XVI - page 114, fig. 10 - page 115). Il a été démontré expérimentalement que l'adrénaline ne modifie pas l'action du glucagon sur la stimulation de la libération de l'insuline (127).

Ainsi, l'hypothèse selon laquelle le N'gouna agirait sur la glycémie par l'intermédiaire du glucagon, permet d'interpréter de façon satisfaisante à peu près toutes les observations que nous avons faites lors de l'étude expérimentale de la drogue.

Rappelons que AGUIAR et LINS (1) ont supposé une telle stimulation pour expliquer l'action hyperglycémiante préliminaire des écorces d'A. occidentale, en injection intraveineuse sous forme de décocté à des rats normaux. Ces auteurs se basaient sur les travaux de STURM et coll.

./...

(126) qui attribuent une telle action à la mise en jeu du système sympatique provoquant une libération de glucagon.

Cependant, dans l'état actuel de nos recherches, nous n'avons pas de preuves expérimentales de la stimulation de la libération du glucagon sous l'influence de la plante pour étayer l'hypothèse que nous avons faite ; bien que celle-ci paraisse intéressante pour l'explication du mécanisme d'action d'une drogue antidiabétique, puisqu'elle est en accord avec les données récentes de la biochimie moléculaire, faisant intervenir l'existence d'un messager secondaire (3,5 A M P cyclique) dans la libération d'une hormone (128).

Nous nous en tiendrons donc aux points qui nous paraissent expérimentalement probants :

- l'absence d'effet hypoglycémiant chez l'animal normoglycémique plaide en faveur d'une non stimulation directe de l'insulinosécrétion, lorsque la plante est administrée en dose unique.

- l'importance primordiale du taux de la glycémie, s'agissant de la réponse à l'administration de S. birrea paraît être liée à l'intervention d'un système régulateur du taux de glucose sanguin.

- l'action sur la glycémie du Rat diabétique laisse présager une réelle action antidiabétique qu'il nous faut préciser.

En effet, une question reste posée : la plante n'agit-elle que sur la glycémie du rat diabétique ? A-t-elle une action complèmentaire sur les signes cardinaux du diabète sucré (glycosurie, polyphagie, polydipsie, polyurie) ?

./...

Nous essayerons de répondre à cette question dans le paragraphe suivant.

- l'activité de la plante sur les hyperglycémies provoquées par surcharge glucidique est caractéristique d'une meilleure assimilation du glucose par l'organisme.

Cette assimilation est-elle périphérique ? La plante possède-t-elle une action propre sur la consommation du glucose par le tissu musculaire ? C'est ce que nous chercherons à mettre en évidence dans la partie consacrée aux essais in vitro sur la consommation de glucose par l'hémidiaphragme isolé du Rat.

V - ACTION ANTIDIABETIQUE

1°) - Diabètes décompensés

a) - Généralités

Un tel diabète est obtenu par injection d'alloxane à la dose de 300 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Pour chaque lot, nous avons utilisé 12 rats. Ceux du lot traité recevant à 9 heures, la drogue sous forme de décocté à 25 %, à la dose de 1 ml pour 100 g par jour, par voie orale, à partir du deuxième jour suivant l'injection d'alloxane. L'expérience est poursuivie pendant huit jours.

b) - Lot témoin (Tableau N° XVII - page 127)

- mortalité : elle est de 83,3 % au quatrième jour.
- variation de poids : poids moyen avant alloxane : 153 g
  poids moyen après 3 jours : 137 g
  soit une perte de 16 g.

./...

ACTION D'UNE INJECTION i.p. D'ALLOXANE (300 mg/kg) SUR UN LOT DE 12 RATS (DIABETE DECOMPENSE).

TABLEAU N° XVII

	DIABETE DECOMPENSE LOT TEMOIN									
N° Rats	P O I D S (grammes							GLYCEMIE (mg.100)		
	J1	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J4	J5(To)	J5(T2)
1	130	126	mort							
2	134	123		111			111		400	400
3	165	156	mort							
4	160	143	mort							
5	129	119	mort							
6	80	72	mort							
19	139	114				mort		436		
20	207	187	mort							
21	188	146	mort							
22	165	169	mort							
23	178	mort								
24	191	154	mort							
Nombre vivants	12	11	2			1	1			
% morts		8,3	83,3			91,6				

- glycémie : Rat N° 2 : plus de 400 mg % (5éme jour)
  Rat N°19 : 436 mg % (4éme jour)

- conclusion : l'injection d'alloxane entraîne un diabète très sévère, avec perte de poids intense dès le troisième jour. La mort survient en général avant 8 jours.

c) - lot traité (tableau N° XVIII - page 129)

- mortalité : 25 % au troisième jour
  50 % au quatrième jour
  75 % au huitième jour.

- variation de poids :

  poids moyen avant alloxane : 150 g
  poids moyen au 3éme jour : 138 g

soit une perte de 12 g.

- glycémies : au quatrième jour : rat N° 31 : 501 mg %
  rat N° 34 : 558 mg %

  au cinquième jour : rat N° 15, 16 et 18 :
  plus de 400 mg %.

- comparaison avec lot témoin : (tableau N° XIX - page 130)

mortalité moindre que chez les témoins au quatrième jour, cependant elle n'est pas nettement améliorée les jours suivants :les rats continuent de mourir. La perte de poids est sensiblement la même que chez les témoins. la glycémie reste toujours très élevée (fig. 11 - page 130

./...

ACTION DU DECOCTE DE N'GOUNA SUR UN LOT DE 12 RATS PRESENTANT UN DIABETE DECOMPENSE (INJECTION D'ALLOXANE 300 mg/kg, i.p.)

TABLEAU XVIII

DIABETE DECOMPENSE LOT TRAITE (injection de décocté à 25 %, à la dose de 1 ml pour 100 g/jour per os - début : J.2)									
N° RATS	POIDS (grammes)							GLYCEMIE (mg p. 100)	
	J.1	J.3	J.4	J.5	J.6	J.7	J.8	J.4	J.5
13	120	103		mort					
14	111	100	mort						
15	141	135		116	mort				> 400
16	130	116		103			100		>400
17	171	158	mort						
18	147	134		111		mort			>400
31	177	167						501	
32	191	177	mort						
33	197	mort							
34	163	151						558	
35	176	mort							
36	214	mort							
Nombre rats vivants	12	9	6	5	4	3	3		
% morts		25	50			75			

COMPARAISON AVEC UN LOT TEMOIN DE L'EFFET DE L'INJECTION PER OS JOURNALIERE DE DECOCTE DE N'GOUNA, CHEZ DES RATS PRESENTANT UN DIABETE ALLOXANIQUE DECOMPENSE.

TABLEAU XIX

LOTS	TEMOIN	N'GOUNA
Nombre de rats	12	12
ALLOXANE	300 mg/kg - i.p.	300 mg/kg - i.p.
TRAITEMENT	néant	décocté à 25 % ((1 ml/100g/j)
MORTALITE (J.4)	83,3 %	50 %
MORTALITE (J.8)	91,6 %	75 %
PERTE DE POIDS	15,1 g	12,1 g

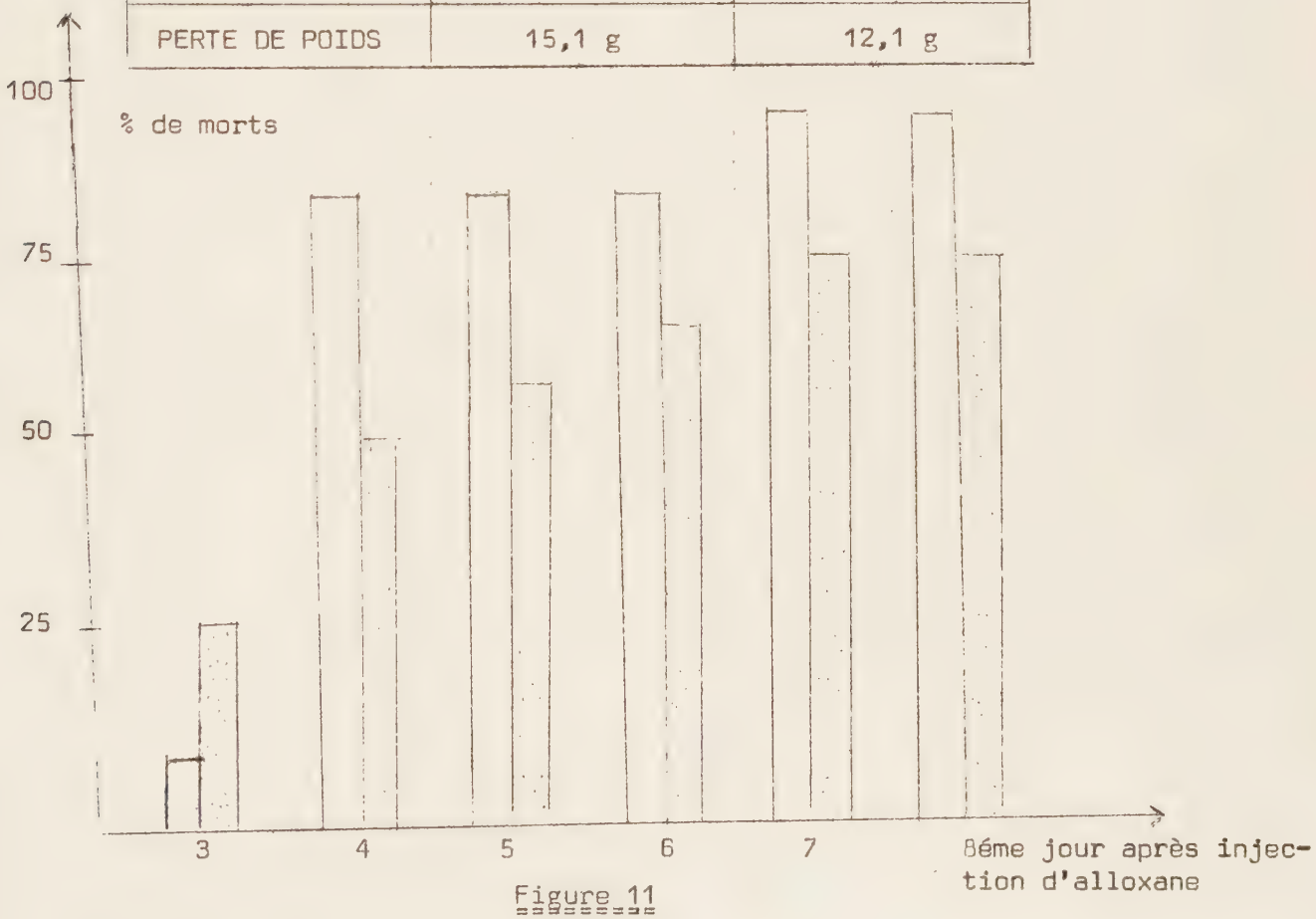

Figure 11

Action de S. birrea sur la mortalité de rats présentant un diabète décompensé

Rats non traités

Rats traités

2°) - Diabète compensé

a) - protocole expérimental

Un diabète compatible avec une vie normale des animaux est obtenu par injection de 200 mg/kg d'alloxane par voie intrapéritonéale. Nous avons utilisé quatre rats présentant des diabètes d'intensité différente pendant huit jours d'observation sans traitement, nous avons noté le poids, les quantités de boisson et de nourriture consommées et le volume d'urine émise. Puis nous avons fait les mêmes mesures pendant huit jours de traitement (100 mg/kg d'extrait à 9 heures chaque jour, par gavage). La glycémie est dosée avant l'expérience, après huit jours d'observation sans traitement (dans le but de s'assurer de la stabilité du diabète) et après huit jours de traitement.

b) - Résultats (tableau N° XX - page 132)

- variation de la glycémie : alors que la variation du taux de glucose sanguin est négligeable pendant la période d'observation, nous notons une baisse importante après huit jours de traitement, chez tous les animaux.

Dès le premier jour de traitement, la glycosurie disparaît.

- les variations de poids, de consommation de boisson et d'émission d'urine ne sont sensiblement améliorées que chez un animal (rat N° 1).

3°) - Discussion des résultats

Le Rat présentant un diabète alloxanique est un instrument de choix pour l'étude des médicaments antidiabétiques, à condition de respecter certaines modalités expérimentales.

./...

ACTION DU N'GOUNA DANS LE DIABETE COMPENSE (ALLOXANE 200 mg/kg PAR VOIE INTRAPERITONEALE).

S T : sans traitement (moyenne après huit jours)

T : les rats reçoivent 100 mg/kg d'extrait sec par gavage et par jour (chiffres moyens après huit jours de traitement).

TABLEAU N° XX

N° Rats		Nourriture consommée (g/24 h)	Boisson consommée (ml/24 h)	Urine (ml/24h)	Poids (g)	Glycosurie	Glycémie (J8-J16)
1	S T	15,6	24,5	15,4	245	+	384
	T	13,7	19,3	11,6	232	-	154
	différence P	- 1,9	- 5,2	- 3,8	- 13		- 230
2	S T	17,6	30,0	18,2	266	+	440
	T	20,6	29,0	18,6	269	-	165
	différence	+ 3	- 1	+ 0,4	+ 3		- 275
3	S T	10,5	10,0	4,5	188	-	168
	T	13,4	11,6	5,5	188	-	120
	différence	+ 3,1	+ 1,6	+ 1	0		- 48
4	S T	11,3	15,7	8,4	197	±	170
	T	16,2	20,7	10,3	199	-	145
	différence	+ 5,1	+ 5	+ 1,9	+ 2		- 25

De plus, il permet de réaliser un essai à long terme avec appréciation dans le temps de données complémentaires telles que glycosurie, quantité de nourriture et de boisson absorbées, volume d'urines émises.

Les signes extérieurs de la maladie sont en effet très apparents et aisèment mesurables. Et l'étude de leur évolution au cours d'un traitement, complète les résultats obtenus dans les tests de recherche de l'action hypoglycémiante, en particulier chez le Rat diabétique.

Un action hypoglycémiante démontrée expérimentalement ne sous-entend pas forcément une activité antidiabétique du produit.

Nous avons vu en effet, qu'avec l'hypoglycine A (20, 48) une injection unique donnait une réponse positive dans le diabète alloxanique du Rat, tandis que des prises journalières étaient sans action et même mortelles après un certain temps.

L'essai du S. birrea sur la diabète alloxanique du Rat, nous a donné les résultats suivants :

- chez les animaux en "coma" hyperglycémique ou présentant un diabète expérimental sévère par suite d'une alloxanisation poussée, la plante n'a aucune action.

- dans le diabète décompensé, le N'gouna améliore sensiblement la survie des rats.

- dans le diabète compensé, l'action de la plante se manifeste par une disparition de la glycosurie et une tendance au retour à la normale de la glycémie.

./...

Plusieurs points sont à souligner dans cette activité.

Nous remarquons tout d'abord que dans le diabète compensé, l'effet de la drogue semble se limiter à une action sur le syndrôme hyperglycémie-glycosurie.

S. birrea ne possède pas une action anorexigène comme ce que certains auteurs ont observé avec le Jambul (59) ou les biguanides. De plus, l'action diurétique trouvée au cours de nos essais physiologiques généraux ne s'est pas manifestée.

C'est donc du maintient de la glycémie à des valeurs normales que dériverait la disparition progressive de la polyphagie, de la polyurie et de la polydipsie.

Nos expériences ayant été limitées dans le temps, il est possible que ce soit la raison d'une absence de mise en évidence des effets sur les signes cardinaux du diabète.

Cependant, l'action première sur la glycémie du Rat diabétique, confirme la mise en jeu d'un système régulateur du taux du glucose sanguin.

Ce système serait indépendant de l'apport exogène de glucides puisque les animaux utilisés n'ont été soumis à aucun régime particulier, et conservent leur alimentation normale pendant l'essai.

Ces résultats sont en accord avec le fait que les malades africains qui emploient S. birrea, ne suivent aucun régime alimentaire.

Il serait intéressant de préciser ultérieurement ce point, qui

./...

paraît fort important, par des recherches sur les relations entre l'apport exogène de glucides et l'activité du N'gouna. Ce point fait aussi l'originalité de la plante dans ce domaine, par rapport aux autres antidiabétiques courants.

Comme avec les bigunaides, et contrairement à ce que donnent les sulfamides ou l'insuline, il n'y a pas eu de syndrôme hypoglycémique, ni donc, de nécessité d'ajuster les doses utilisées aux besoins de l'animal.

Cette maniabilité du N'gouna doit être aussi soulignée, mais nécessité également une étude plus approfondie pour trouver la dose optima la plus faible possible qui permette d'obtenir un résultat. Ceci, ajouté au fait que la plante possède une toxicité très faible facilite son application clinique ultérieure.

Autre remarque à faire : dans les "comas" hyperglycémiques, l'absence d'action du N'gouna, conduit à penser que, de même que pour les sulfamides et les biguanides, la plante ne peut remplacer l'insuline dans les manifestations aigües de la maladie.

Dans ce cas, en effet, seule une baisse rapide de la glycémie peut sauver les animaux, baisse que jusqu'à ce jour on n'a pu obtenir qu'avec l'insuline.

Ceci porte à conclure à la nécessité d'une sécrétion endogène d'insuline pour que se manifeste l'activité du N'gouna sur la glycémie.

Nos essais sur l'amélioration de la survie des rats diabétiques "décompensés", mettent en lumière un autre point particulier. De tels ani-

./...

maux présentent une altération très importante des cellules bêta du pancréas, et l'intervention d'un système régulateur de la glycémie dont nous avons parlé dans le paragraphe précédent, ne permet pas d'expliquer entièrement cette action. Il faut faire intervenir une action propre du S. birrea sur l'assimilation des glucides, action que nous essayerons de démontrer dans les expérimentations suivantes.

En résumé, nous pouvons dire que S. birrea possède une action certaine et primordiale sur le syndrôme hyperglycémie-glycosurie du rat présentant un diabète méta-alloxanique.

Cette plante tend à ramener la glycémie des animaux à la normale et à faire disparaître progressivement les autres signes cardinaux de la maladie.

Cette action nécessite la possibilité d'une sécrétion d'insuline endogène ; mais elle fait également intervenir une action propre sur l'assimilation du glucose par l'organisme des animaux recevant la plante, activité que nous essayerons de démontrer dans les expériences suivantes.

VI - ACTIONS SUR LA CONSOMMATION DE GLUCOSE IN VITRO

1°) - Courbe d'action de l'extrait

a) - Protocole expérimental : la consommation de glucose est déterminée avec 4 doses d'extrait : 125, 250, 500, 1000 µg/ml, au moins quatre fois par dose. Parallèlement, la consommation de base du tissu musculaire dans le milieu glucosé est déterminée.

./...

b) - résultats (tableau N° XXI - page 138)

Sous l'influence de l'extrait, la consommation de glucose du muscle augmente régulièrement. De même que la concentration de drogue s'élève, de même l'effet croît ; cependant à partir de 500 µg/ml, il tend à devenir plus ou moins constant (figure 12 - page 139). Lorsqu'on exprime en logarithmes les doses d'extrait, et en racines cubiques x 100 le glucose consommé, on obtient une droite dont la pente peut être considérée comme caractéristique de la drogue utilisée. (figure 13 - page 140).

Nous avons noté parallèlement une augmentation de la consommation d'oxygène.

2°) - Etude de l'action in vitro chez le Rat alloxanisé

- protocole expérimental : mise en évidence in vitro de l'action d'un traitement à base d'extrait sur le diaphragme isolé et sur l'activité insulinique du sérum de rat rendu diabétique par injection d'alloxane (200 mg/kg).

- mesure de la consommation de base de glucose de diaphragme de rat diabétique non traité et de rat traité avec deux injections orales d'extrait (100 mg/kg) la veille du prélèvement. Mesure également de l'activité insulinique du sérum de ces mêmes rats. Le sérum est dilué au cinquième pour l'essai.

- résultats (tableau N° XXII - page 141)

La glycémie du rat traité est de 72 mg p. 100, celle du rat non traité de 434 mg %. Avant utilisation, nous avons vérifié la positivité de leur glycosurie.

./...

ACTION DE L'EXTRAIT DE N'GOUNA SUR LA CONSOMMATION DE GLUCOSE

(ΔG) d'HEMIDIAPHRAGMES DE RATS NORMAUX

TABLEAU N° XXI

Milieu d'incubation	GBSS	GBSS	GBSS	GBSS	GBSS
Dose d'extrait (ug/ml)	-	125	250	500	1000
Nombre d'essais	4	4	4	4	6
Moyenne glucose consommé (mg/g/h) (P = 1 %)	1,54 ± 0,08	2,09 ± 0,34	2,67 ± 0,17	4,01 ± 0,81	4,26 ± 1,20
Différence avec témoin Probabilité		> 0,10	< 0,01	< 0,001	< 0,001
AG x 100	5,36	5,98	6,43	7,37	7,52
Log. conc. extrait	0	2,09	2,39	2,69	3,00

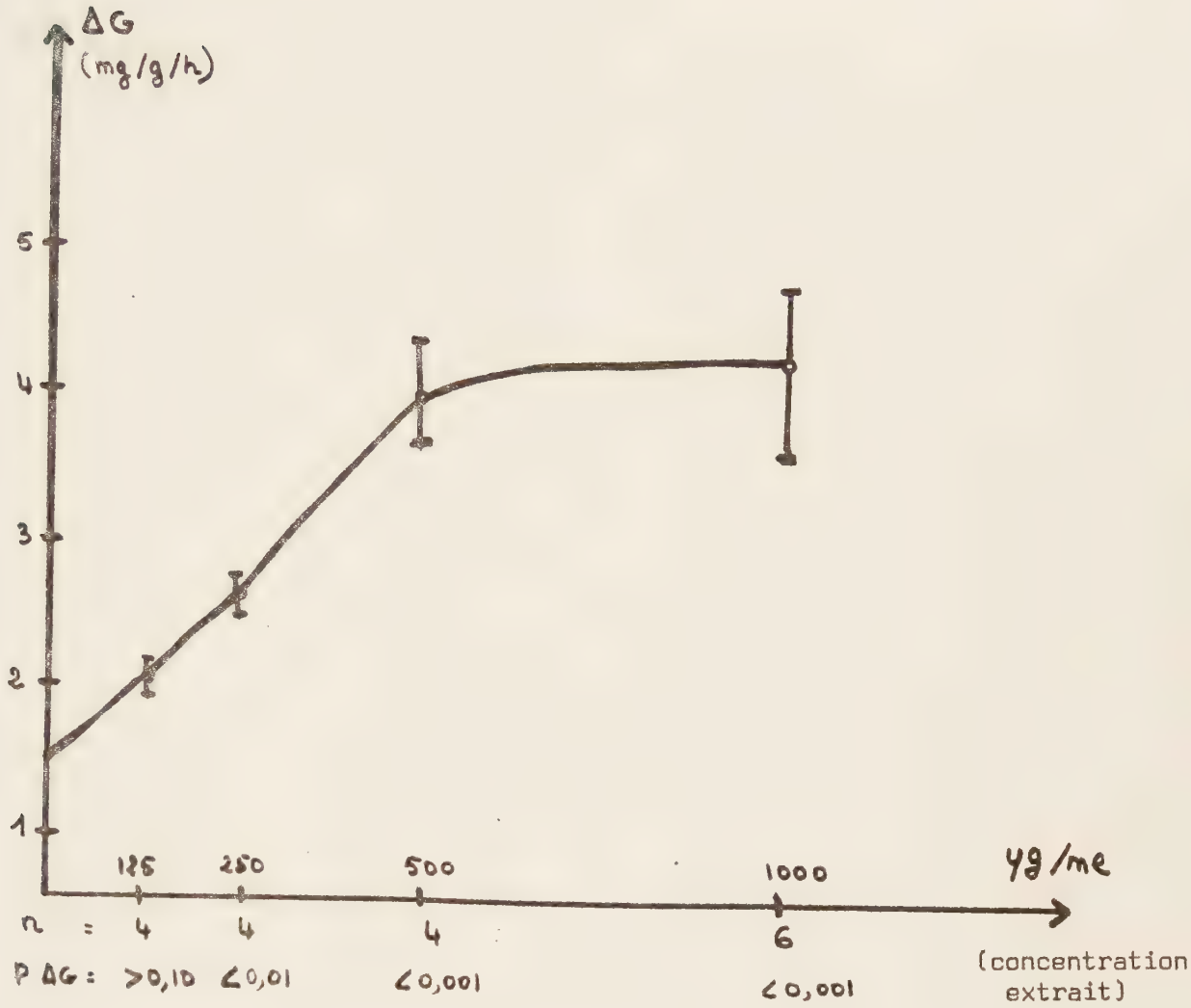

Figure 12

Courbe d'action de l'extrait en fonction de la concentration sur l'utilisation du glucose par le diaphragme isolé de rat.

Noter l'augmentation de la consommation de glucose (Δ G) en fonction de la dose d'extrait. L'effet ne se manifeste nettement qu'à partir de 250 µg/ml et tend à devenir constant à partir de 500 µg/ml.

(cf. Tableau N° XXI)

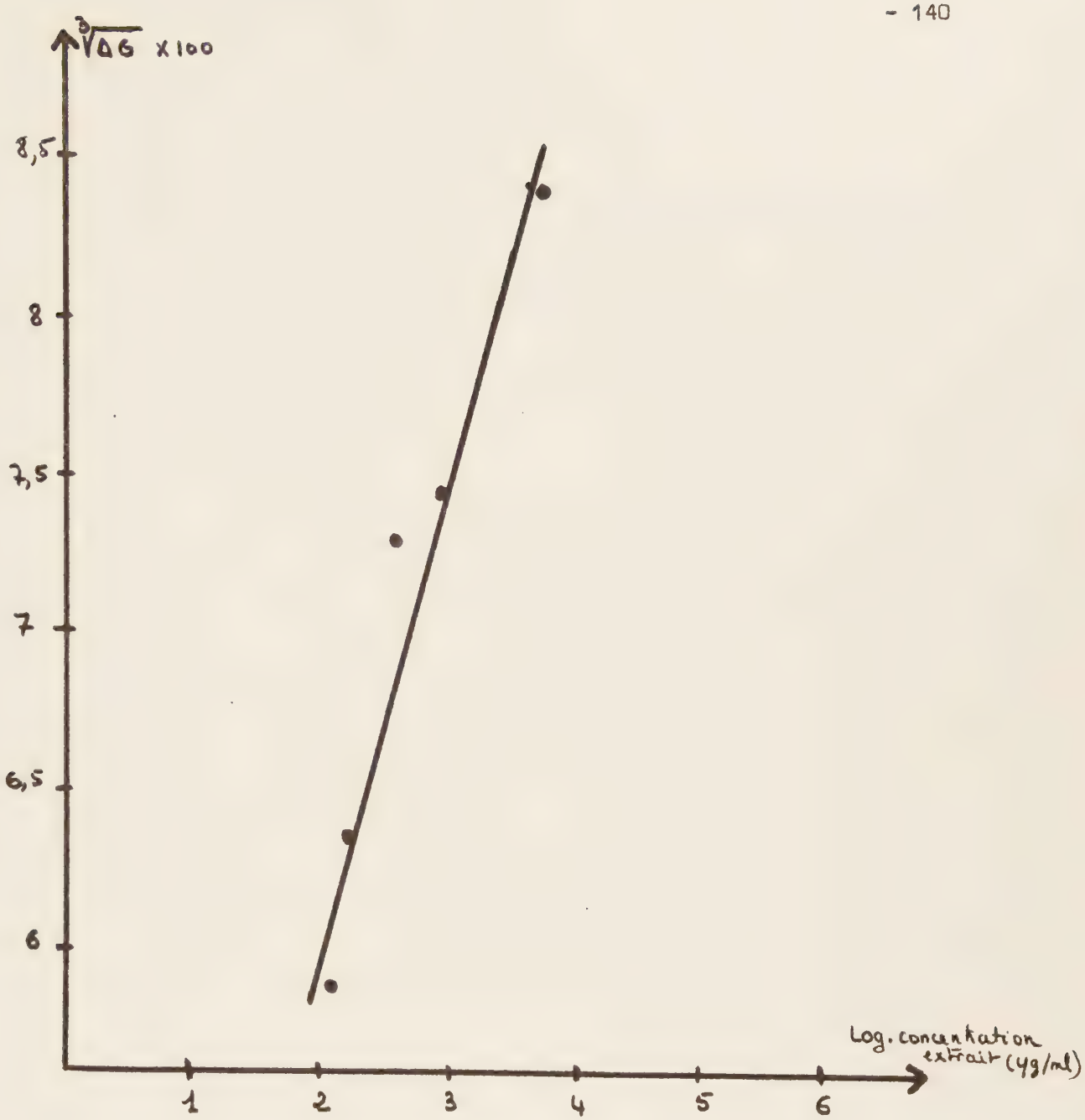

Figure 13

Courbe de variation de la consommation de glucose (A G) par hémidiaphragme isolé de rat, en fonction de la concentration en extrait de N'gouna.

(cf. Tableau N° XXI)

MISE EN EVIDENCE IN VITRO DE L'EFFET D'UN TRAITEMENT DE RATS DIABETIQUES PAR S. BIRREA

TABLEAU N° XXII

Milieu d'incubation	GBSS	GBSS	Sérum rat traité dilué au 1/5 dans GBSS	Sérum rat non traité dilué au 1/5 dans GBSS
Provenance hémidiaphragmes	Rat alloxanisé traité	Rat alloxanisé non traité	Rat normal	Rat normal
Nombre d'essais	2	2	2	2
Consommation glucose (AG) mg/g/h	1,873 ± 0,40	0,882 ± 0,44	4,953 ± 0,20	2,117 ± 0,09
Différence traité non traité	+ 1,009		+ 2,476	

Les résultats consignés dans le tableau XXII, du fait du nombre restreint d'expériences ne peuvent donner lieu à une interprétation statistique valable.

Cependant, on peut noter que l'effet insulinique du sérum du rat traité est nettement supérieur à celui du rat non traité. Il varie en effet du simple au double, et les valeurs trouvées ne chevauchent pas.

3°) - Discussion des résultats

Afin de rechercher une activité éventuelle du S. birrea sur la consommation de glucose par le muscle, nous avons effectué deux séries de mesures et obtenu les résultats suivants :

- avec hémidiaphragme de Rat normal, de même que la concentration de l'extrait est augmentée, de même l'effet est accru.

Cependant à partir d'un certain taux (500µg/ml), il tend à devenir constant.

Parallèlement, nous avons noté une élévation de la consommation d'oxygène.

- l'étude in vitro des effets d'un traitement par S. birrea, chez le Rat alloxanisé, nous a permis de mettre en évidence deux points importants :

a)- l'accroissement de la consommation en glucose du muscle du diabétique,

b) - l'élévation de l'activité dite insulinique du sérum du diabétique.

./...

L'action périphérique de S. birrea est donc certaine mais pour en comprendre la portée, il nous faut définir deux notions : celle de consommation de glucose et celle d'activité insulinique du sérum.

Le terme de consommation de glucose par le muscle englobe deux phénomènes principaux :

- la pénétration cellulaire du glucose,

- son catabolisme qui en présence d'oxygène conduit à la production d'acide pyruvique dont une partie est utilisée pour la glycogénèse ; tandis que l'autre, après décarboxylation va être engagée dans le cycle de Krebs.

La démonstration d'un effet favorisant sur la consommation de glucose du muscle normal, et l'amélioration de ce phénomène après un traitement sur le muscle du diabétique est très intéressante pour les produits antidiabétiques. Le diabète étant, en effet, caractérisé par un trouble profond dans l'utilisation des glucides, et une réduction dans la mise en réserve de ces sucres.

Rappelons que dans ce domaine, les sulfamides hypoglycémiants, utilisés aux doses thérapeutiques n'ont pas d'action propre (30, 102) ; tandis que des résultats positifs ont été enregistrés avec les biguanides antidiabétiques (132, 63, 18).

Cependant que l'insuline reste le produit de référence dans ce type d'activité, que nous décrivons dans le paragraphe consacré aux effets périphériques de cette hormone (page 17).

C'est pourquoi, lorsqu'on détecte une telle action, sous l'influence d'un produit quelconque, on parle de l'activité insulinique (I.L.A.) de ce produit.

./...

Ainsi, l'activité insulinique du sérum correspond à la mise en évidence expérimentale d'un ou de plusieurs des effets métaboliques de l'insuline avec ce sérum.

Beaucoup de chercheurs ont remarqué que le plasma d'animaux normaux augmente la consommation de glucose par le diaphragme du Rat quand on l'ajoute au liquide d'incubation.

Cet effet a été attribué à des facteurs divers.

- Pour PARK, cité par RANDLE et coll. (106), il serait dû aux actions non spécifiques des protéines plasmatiques ; puisque cette action a été observée par lui avec la sérum albumine cristallisée bovine, et l'A.D.H. plasmatique de Rat.

Par contre, pour GROEN et coll. (44), de même que pour VALLANCE-OWEN et coll. (135), cette activité est due à l'insuline plasmatique.

En particulier, GROEN et coll. (44) concluent à partir de leurs expériences que l'insuline like activité (I.L.A.) du plasma de sujets normaux humains et de Chien, dans le test du diaphragme de rat est bien dû à l'insuline ; ils n'obtiennent pas, en effet, cette action avec du plasma de diabétiques sévèrement atteints et de chiens pancréatectomisés.

Cependant, la spécificité du test du diaphragme du Rat pour l'appréciation qualitative de l'insuline plasmatique reste controversée ; et l'augmentation de l'insuline like activité (I.L.A.) trouvée dans nos essais avec le sérum de Rat diabétique traité, peut être aussi bien attribuée à la présence d'insuline dans le sang, qu'à celle du principe actif de

./...

l'extrait de S. birrea à des concentrations suffisantes, ou encore à celle de facteurs divers non déterminés.

Il reste néanmoins certain que la détection d'une telle activité, dans le cas présent, ne peut être attribuée qu'au traitement par l'extrait de S. birrea.

Et les conclusions qu'il est permis de tirer, à partir de tous nos essais in vitro sont que :

- l'extrait de S. birrea a un effet périphérique propre sur la consommation en glucose du muscle du Rat ;

- et fait important, chez le diabétique, non seulement le muscle augmente ses possibilités de consommation de glucose ; mais encore, le sang du malade traité possède également une activité insulinique plus grande.

Ces résultats suffiraient à expliquer l'action antidiabétique de la plante mais non la "régulation" du taux de la glycémie que nous avons observée lors de nos essais précédents, en particulier l'action hyperglycémiante du N'gouna.

CONCLUSION GENERALE

L'expérimentation pharmacodynamique de poudre de feuilles de Sclerocarya birrea (utilisée sous forme de décocté, de macéré ou d'extrait sec) a donné les résultats suivants :

- absence d'action chez le rat à glycémie normale, après administration orale unique.

- activité hypoglycémiante nette chez l'animal hyperglycémique (diabète métaalloxanique) ; de même chez le rat normal après prises répétées de décocté.

- effet hyperglycémiant après injection intrapéritonéale, et aussi après gavage du rat hypoglycémique.

- action nulle dans les "comas" diabétiques hyperglycémiques.

- action antidiabétique complexe se manifestant in vivo par :

  a) - une amélioration sensible de la survie dans le diabète grave décompensé ;

  b) - une tendance au retour à la glycémie normale avec élimination de la glycosurie ;

  c) - une meilleure assimilation du glucose.

- in vitro, cette activité antidiabétique se traduit par :

  a) - une consommation de glucose et d'oxygène accrue du muscle,

  b) - une élévation de l'activité insulinique (I.L.A.) du sérum de Rat, présentant un diabète expérimental alloxanique, traité par l'extrait de N'Gouna;

  c) - une augmentation de la consommation de glucose d'hémidiaphragmes du Rat diabétique traité par la plante.

./...

Ces résultats, que nous comparons dans le tableau N° XXIII, aux données expérimentales sur les antidiabétiques courants, nous permettent une meilleure compréhension des modalités d'action du N'gouna.

Nous pouvons en effet poser les conclusions suivantes :

- la plante ne stimule pas directement les cellules bêta des ilôts de Langherans à la manière des sulfamides hypoglycémiants.

- comme les bigunaides et les sulfamides, une possibilité de sécrétion endogène d'insuline doit exister pour que la drogue manifeste son action chez le diabétique.

- de même qu'avec les biguanides et l'insuline, le N'gouna augmente la consommation du glucose par le muscle sain in vitro. Il améliore également cette consommation chez le muscle du diabétique.

- la toxicité du Sclerocarya birrea est très faible tant par voie orale que par voie intrapéritonéale ; de plus, il ne donne pas lieu à des syndrômes hypoglycémiques.

Il nous faut toutefois souligner une particularité de la plante étudiée.

Ce qui nousa frappé au cours de nos essais, c'était l'étroite dépendance existant entre la réponse hypoglycémiante et le taux de la glycémie initiale. Par administration orale à des animaux hyperglycémiques, la drogue entraîne toujours une baisse du taux de glucose ; tandis que chez les rats hypoglycémiques, nous observons une augmentation du taux de sucre sanguin.

./...

COMPARAISON AVEC INSULINE ET ANTIDIABETIQUES DE SYNTHESE

TABLEAU XXIII

	INSULINE	SULFAMIDES	BIGUANIDES	S. BIRREA
Action aigüe sur la glycémie (animal normal)	diminution (91)	diminution (64, 65, 77)	variable (125, 96, 133, 31)	nulle
Action sur la glycémie (animal diabétique)				
- insulinosécrétion possible	diminution (91)	diminution (67, 68, 69)	diminution (133, 125)	diminution
- insulinosécrétion non possible	diminution (91)	nulle (64, 65, 66)	résultats contradictoires (38, 50, 122, 124, 142)	nulle
Possibilités d'hypoglycémie	+ + +	+ +	néant	néant
Action sur le Pancréas endocrine	Hormones des cellules bêta	stimulent les cellules bêta (64,65,66,74, 145). inhibent les cellules alpha (115)	ne stimulent pas les cellules bêta (88,123,125)	ne stimulerait pas les cellules bêta.
Action sur les réserves glycogéniques du foie	Augmente la glycogénèse (79, 32, 12)	augmentée	diminution (31, 132, 143)	action à préciser.
Consommation du sucre sur tissu musculaire isolé	augmentée (108, 109, 140, 27, 28, 85)	résultats contradictoires (30, 102)	augmentée (132, 63, 18)	augmentée
Toxicité	risque d'hypoglycémie avec troubles nerveux (coma)	foie, rein, peau et sang.	nulle aux doses thérapeutiques	(aigüe) presque nulle

Il apparaissait donc nettement que la plante étudiée avait une action sur un système régulateur de la glycémie, et que le système en question était d'abord hyperglycémiant.

Nous avons alors été amenés à formuler une hypothèse selon laquelle l'insulinosécrétion serait stimulée par l'intermédiaire d'une libération de glucagon produite par le N'gouna.

Dans ce cas, le schéma du mécanisme d'action serait conforme à la théorie générale de l'effet hormonal établie par SUTHERLAND (128), et selon laquelle : une hormone (messager primaire) serait capable, par l'intermédiaire d'un messager secondaire, de stimuler la libération d'une autre hormone. Du fait de la plaque tournante que constitue le messager secondaire (acide adrénylique cyclique ou 3', 5' , A.M.P.) qui peut réagir sur une ou plusieurs protéines cellulaires, le résultat final de la stimulation du messager primaire par la drogue dépendrait par exemple de la concentration du sang en glucose, du taux des réserves glycogéniques du foie, ou de divers autres facteurs, intervenant dans le processus de régulation du taux de la glycémie.

En résumé, nous pouvons dire que le Sclerocarya birrea a, d'une part : une action certaine sur un système régulateur de la glycémie, système que l'état actuel de nos recherches ne nous permet pas de définir avec précision, et d'autre part : une activité périphérique propre sur l'assimilation du glucose par l'organisme (en particulier par le tissu musculaire).

L'étude de cette plante est loin d'être épuisée. Des recherches complémentaires biochimiques (pour la confirmation de nos hypothèses sur

./...

le mécanisme d'action), et chimiques (quantitatives et portant sur la détermination de la structure complète de la molècule active), doivent être entreprises.

De plus, nous n'avons travaillé que sur le Rat, et il est nécessaire de vérifier nos résultats sur d'autres espèces animales.

Cependant, nous pensons avoir codifié une méthode générale d'expérimentation des médicaments antidiabétiques, permettant de sélectionner les produits intéressants par la confirmation de leur action chez le Rat normoglycémique, et hyperglycémique de façon transitoire ou permanente.

Ces techniques, relativement simples et faciles à mettre en application donnent des résultats reproductibles, pouvant être interprétés sans équivoque possible à condition de respecter les modalités d'expérimentation, surtout lorsqu'il s'agit des essais chez l'animal normal où le taux de glycémie initial joue un rôle primordial.

Nous avons également voulu montrer que l'expérimentation des drogues végétales, utilisée en AFRIQUE par la médecine traditionnelle, loin d'être décevante, peut offrir un champ inépuisable d'investigation et de possibilités ultérieures d'applications intéressantes.

A ce niveau cependant, un choix s'impose pour nous Africains du fait du contexte socio-économique qui prévaut généralement dans nos pays.

En EUROPE et en AMERIQUE, on a de plus en plus tendance à travailler sur des produits purs facilitant le contrôle qualitatif et quantitatif de particules matérielles définies du point de vue chimique.

./...

Il ne nous est pas encore possible d'utiliser pleinement les données de la chimie structurale autrement que pour confirmer ou préciser la formule des principes actifs. Il s'agit donc de savoir s'il nous faut pousser l'étude de ces drogues végétales jusqu'à l'extraction et la définition du principe chimique actif qui, ensuite, sera seul utilisé ; ou si, par l'emploi de formes pharmaceutiques plus classiques, nous pouvons passer directement après avoir étudié les plantes selon nos capacités à un emploi sans réserve dans les indications dont elles relèvent (indications pour lesquelles, répétons-le, elles sont déjà utilisées par nos peuples).

Il n'entre nullement dans nos propos de rejeter systèmatiquement l'apport occidental bien qu'il existe de nos jours une infinité de produits dont l'activité est illusoire ou qui font double emploi. L'histoire nous oblige encore à utiliser méthodes et produits étrangers. Mais nous pensons posséder, en particulier,dans le domaine pharmaceutique, un patrimoine dont il est indispensable de se servir au mieux de ses possibilités.

Toutes les branches de la profession pharmaceutique, tant décriée actuellement, sont concernées car une telle recherche pour être rentable ne peut se faire, répétons-le, que dans la mesure où il s'agit d'un travail d'équipe à l'échelle nationale ou internationale ; et dans la mesure également où les découvertes effectuées sont protégées et qu'elles visent le but de l'amélioration de la santé des populations africaines.

VU, le Président du Jury

H. GIONO-BARBER

VU, le Doyen

Marc SANKALE

VU et permis d'imprimer

Le RECTEUR de l'Université de DAKAR

S. M. SY

B I B L I O G R A P H I E

I -AGUIAR (F.J.C.) et LINS (L.J.C.)

"Ação hipoglicemiante da entrocasa do A. Occidentale.

Ann. Fac. Med. Univ. de Recife, I958, I8, (2), 193-197 et 263-268.

2 - ANTONIADES (H.N.)

"Bound Insulin : properties and physiological significance" Diabetes.

J. ÖTSMAN Ed. Stockholm, 1969, 171-192.

3 - ATTISSO (M.)

"Rapport général et analyse des travaux du 1er Symposium Interafricain sur les pharmacopées traditionnelles et les plantes médicinales africaines.

DAKAR, le 25-29 Mars I968 - Publiée par le Conseil Scientifique de l'Organisation de l'Unité Africaine (C.S.A.)

4 - AUJOULAT (L.P.)

"Santé et développement en Afrique".

Armand colin Ed. I969, 81.

5 - BÄNDER (von A.) und SCHOLZ (J.)

"Tier experimentelle untersuchungen Spezielle pharmakologische Untersuchungen mit D.860".

Deut. Med. Wochschr., 81, 889-91 (1956).

6 - BART

"Action hypoglycémique des feuilles de mûrier".

C.R. Soc. Biol., 1932, 109, 897.

7 - BATE-SMITH (E.C.)

"Usefulness of chemistry in plant taxonomy as illustrated by the flavonoïde constituents" Chemical plant taxonomy.

T. SWAIN Ed., 1963, 133-134.

./...

8 - BAUDOIN (A.)

"Etude sur quelques glycémies - L'hyperglycémie expérimentale".

Thèse, Paris, 1908.

9 - BENNINGER (J.L.)

"Recherches sur l'évolution de la glycémie et la formation du glycogène hépatique chez les rats normaux et diabétiques après surcharge glucidique".

Thèse, Lausanne, 1956.

10 - BOCQUILLON-LIMOUSIN

Extrait du volume "Manuel des plantes médicinales coloniales et exotiques".

Note sur quelques plantes africaines, publié par la société agricol. commercial. et indust. des plantes africaines - Bambey (Sénégal).

11 - BODO (R.C. de), STEELE (R.), ALTSZULER (N.), DUNN (A.), ARMSTRONG (D.T.) and BISHOP (J.S.)

"Further studies on the mechanism of action of insulin".

Metabolism, 1959, 8, 520-529.

12 - BOUCKAERT (J.P.) et DUVE (C. de)

"L'action extrapancréatique de l'insuline".

Association des physiologistes, 1947, 5, 24.

13 - BOUCKAERT (J.P.), MERLEVEDE (W.), WULF (H. de), GORIS (J.), GERARD (Y.)

"Contribution à l'étude de l'action métabolique du glucagon".

Arch. Int. Pharmacodyn., 1962, CXXXIX, (1-2), 139-151.

./...

14 - BOUR (H.)

"Etiopathogénie du diabète sucré".

La Revue du Praticien, 1968, XVIII, (26), 3679-3690.

15 - BRADY (R.O.) et GURIN (S.)

"Biosynthesis of labeled fatty acids and cholesterol in experimental diabetes".

J. Biol. Chem., 1950, 187, 589.

16 - BUDDE (W.M.) and SHRINER (R.)

"Etude d'exploration des constituants de Scoparia Dulcis".

Chem. Abst., 1951, 45, 8085-8086.

17 - BUSSON (F.)

"Plantes alimentaires de l'Ouest africain ", 1965.

18 - BUTTERFIELD (W.J.)

Verhandlungen, III - Internationales Biguanid symposium, Dusseldorf, 1967,

Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

19 - CHATTERJEE (K.P.)

"Sur la présence d'un principe antidiabétique dans Momordica charantia".

Indian J. Physiol. Pharmacol., 1963, VII (4), 240-244.

20 - CHEN (K.K.), FLEMING (W.J.), LIN (T.M.)

"Action of hypoglycin A on blood sugar, gastric secretion and adipose tissue".

Arch. Int. Pharmacodyn., 1961, CXXXIV, (3-4), 435-445.

./...

21 - COLASANTI

"Uber den antidiabetischen werth des syzigium jambolanum".

Therap. Wochenschrift, 1895, 786,800, 836, 856.

22 - COLLIP (J.B.)

"Glucokinin a new hormone present in plant tissu preliminary paper".

Journal of Biol. Chem., 1923, 56, 513-528.

23 - CONARD (V.)

"Aspects de la physiopathologie du diabète".

La Revue du Praticien, 1968, XVIII (26), 3665-3677.

24 - COORE (H.G.) and RANDLE (P.J.)

"Insulin secretion from rabbit pancreas in vitro".

The structure and Metabolism of the pancreatic islets. Proceedings III Wenner-Gren Center International Symposium Uppsala and Stockholm, 1963, III, 295-309, (1964) Brolin S.E., Hellman B. and Knutson K. ed. pergamon Press - Oxford.

25 - CORNILLEAU (J.)

"De la caractérisation et du dosage des dérivés flavoniques".

Thèse, Pharmacie, Paris 1954, Série U, 15-23.

26 - CREUTZFELDT (W.), DEUTICKE (U.) and SÖLING (H.D.)

"Potenzierung der wirkung von exogenen insulin durch N. (Methylbenzolsulfonyl) N-butylcarbamid und N1, n-butylbiguanid".

Klin. Wschr., 1961, 31, 790.

./...

27 - CROFFORD (O.B.) and RENOLD (A.E.)

"Glucose uptake by incubated rat epididymal adipose tissue : rate limiting steps and site of insulin action".

J. Biol. Chem., 1965, 240, 14-21.

28 - CROFFORD (O.B.) and RENOLD (A.E.)

"Glucose uptake by incubated rat epididymal adipose tissues : charateristics of the glucose transport system and action of insulin".

J. Biol. Chem., 1965, 240 (9).

29 - DELAVEAU (P.)

"Nouvelles possibilités des plantes médicinales".

Produits Pharmaceutiques, 1960, XV, 463 et suivantes.

30 - DUCAN (L.J.P.) and CLARKE (B.E.)

"Pharmacology and mode of action of the hypoglycaemic sulphonylureas and diguanides".

Annual Review of Pharmacology, 1965, V. CUTTING W.C. ed. 151-162.

31 - DUVAL (D.)

"Contribution à l'étude de l'action hypoglycémiante des biguanides".

Thèse, Pharmacie, Paris, 1960.

32 - DUVE (C. de)

"Glucose, insuline et diabète".

Paris, 1945, Masson Ed.

33 - EGASSE

"Les nouveaux médicaments : le jambul".

Bull. Gén. de Thérap. Méd., 1890, XI, 14.

./...

34 - FAJANS (S.S.) and CONN (J.W.)

"Prediabetes, subclinical diabetes and latent clinical diabetes : interpretation, diagnosis and treatment".

On the nature and treatment of diabetes. LEIBEL B.S. and WRENSHALL G.A. ed., Excerpt. medicafoundation, 1965, chap. 46, 641-656.

35 - FAJANS (S.S.), MOORHOUSE (J.A.), DOORENBOS (H.), LOUIS (L.H.), CONN (J.W.)

"Metabolic effects of phenethyl formanidinyl iminourea (D.B.I.) in normal subjects and in diabetic patients".

Clin. Research, 1958, 6, 252.

36 - FENG (P.C.) and PATRICK (S.J.)

"Studies of the action of hypoglycin A an hypoglycaemic substance".

Brit. J. Pharmacol., 1958, XIII, 125-130.

37 - FLEURY (P.)

Fiches techniques de chimie biologique, Fiche sang 3 quater - "Détermination de la glycémie par la microméthode au fénicyanure de Hagedorn et Jensen sur 0,1 ml de sang".

38 - FRANCOIS (R.)

"La dimethylbiguanide dans le traitement du diabète infantile".

Soc. de Pédiatrie de Lyon. Séance du 22/4/1959.

39 - GARCIA (F.)

"Plantisul tablets in the treatment of diabetes mellitus".

Journal of the Philippine Medical Association - 1955, 31, 216.

./...

40 - GARCIA (F.)

"Plantisul compared with insulin".

Journal of the Philippine Medical Association, 1955, 31, 276.

41 - GARCIA (F.), DAVILA (A.T.)

"Study on the toxicity of Banabins ".

Journ. of Phil. Med. Assoc., 1957, 33, 403.

42 - GARCIA (F.), MELENCIO-MAGLAGANG (P.)

"Application of Banabins (a plantisul preparation) and S.B. Menus to diabetics".

Journ. of. the Philippine Med. Assoc., 1957, 33, 7.

43 - GOTTSHALK

"Uber den wirkungsmecanismus von glucokinin aushefe, auf den stoffumsatz von lebergellen".

Deutsche Med. Wochenschrift, 1924, (17), 358 et suiv.

44 - GROEN (J.), KAMMINGA (C.E.), WILLEBRANDS (A.F.) and BLICKMAN (J.R.)

"Evidence for the presence of insulin in blood serum - A method for an approximate determination of the insulin content of blood".

J. Clin. Invest., 1952, 31 (1), 97-106.

45 - HEDON (L.) et LOUBATIERES (A.)

"Influence de la sécrétion interne du pancréas sur la fonction glycogénique du foie".

Association des Physiologistes, 1947, 77-103.

./...

46 - HOFFMAN (G.)

"Les animaux de laboratoire".

Vigot fères ed., 1963, 206.

47 - HOLT (C. von) und BENEDICT (I.)

"Biochemie des hypoglycines A. II-Der einflub des hypoglycins auf die oxydation von glucose und fettsäuren".

Biochemischez zeitschrift, 331, 430-435.

48 - HOLT (L. von) und HOLT (C. von)

"Biochemie des hypoglycins A I - Die wirkung des Riboflavins auf den hypoglycin effekt".

Biochemische zeitschrift, 331, 422-429 (1959).

49 - HOLT (C. von), HOLT (L. von), KRONER (B.), KUHNAU (J.)

"Chemische ausschaltung der A - zellen der langerhans chen inseln".

Naturwissenschaften, 1954, 41, 166.

50 - HOUSSAY (B.A.), PENHOS (J.C.)

"Accion hipoglucemiante de la fenetil diguanida".

Rev. Soc. Argent. Biol., 1958, 34, 53-63.

51 - HUARD (P.) et WONG (M.)

"Evolution de la matière médicale chinoise".

Tiré à part du Janus, 1958, XLVII, BRILL E.J. Ed. Leiden, Netherlands.

52 - HUTCHINSON (J.), DALZIEL (J.M.)

"Flora of west tropical africa".

1958, I, part. 2, 729. Crown agents for oversea governments and administration Ed. London.

./...

53 - JAIN (S.R.) and SHARNA (S.N.)

"Hypoglycaemic drug of Indian indigenous origin".

Planta Medica, 1967, 15 jg/4, 439-442.

54 - KERHARO (J.), ADAM (J.G.)

" Plantes médicinales des Bassari et Tandanke".

Bull. de l'IFAN, 1964, XXVI, série A (2), 424-425.

55 - KERHARO (J.), ADAM (J.G.)

"Plantes médicinales et magiques des Niominka et des Socés des Iles du Saloum (SENEGAL)".

Arch. Tropica, Supplementum 8, 1964, 319.

56 - KERHARO (J.), BOUQUET (A.)

"La pharmacopée sénégalaise : catalogue des plantes médicinales et toxiques des Wolofs et Sérères".

Ann. Pharm. Franç., 1967, XXV (5)

57 - KIZER (J.S.), BRESSLER (R.)

"Drugs and the mechanism of insulin secretion".

Advances in pharmacology and chemotherapy, 1969, VII, 91-115.

58 - KOHL (P.)

"Etude comparée de la composition chimique du sang des mammifères domestiques et de laboratoire".

Thèse, Paris, 1950, 181.

./...

59 - KRIKOURIAN-MANOUKIAN (A.), RAKOTORATSIMAMANGA (A.)

"Pouvoir anorexigène d'un principe extrait du Rotra de Madagascar - (Ejambolana, Lamark)".

C.R. Acad. Sc. PARIS, 1967, 264, 1350-1352.

60 - LAFFITE (M.)

"Une enquête sur les plantes médicinales de l'A.O.F. - II sur quelques plantes utilisées par les noirs".

Revue de botanique appliquée, 1937, N° 187, 17éme année.

61 - LAURIN

"Recherches sur les principes hypoglycémiants d'origine végétale".

Thèse doctorat es sciences - Paris, 1935.

62 - LIKE (A.A.), STEINKE (J.), JONE (E.E.), CAHILL Jr. (G.F.)

"Pancreatic studies in mice with spontaneous diabetes mellitus".

Amer. J. Path., 1965, 46, 621.

63 - LIPPMANN (R.)

In verhandlugen, II - Internationales biguanid symposium, Düsseldorf 1967.

Georg. Thieme verlag, Stuttgart.

64 - LOUBATIERES (A.)

"Etude physiologique et pharmacodynamique de certains dérivés sulfamides hypoglycémiants".

Arch. Int. Physiol., 1946, 54, 174.

./...

65 - LOUBATIERES (A.)

"Physiologie et pharmacodynamie de cdrtains dérivés sulfamides hypoglycémiants. Contribution à l'étude des substances synthétiques à tropisme endocrinien".

Thèse doctorat es sciences naturelles, Montpellier, 1946, N° 86.

66 - LOUBATIERES (A.)

"Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémiante du p. aminobenzène sulfamidoisopropyl thiodiazol (22.54 R.P.)".

C.R. Soc. Biol. Paris, 1944, 138, 766.

67 - LOUBATIERES (A.)

"Quelques caractères du diabète permanent provoqué chez le Chien et le Lapin par injection intraveineuse d'une seule dose d'alloxane".

Montpellier Méd., 1946, 29/30, 85.

68 - LOUBATIERES (A.)

"The mechanism of action of the hypoglycemic sulfamide : a concept based on investigations in animals and human beings".

Diabètes, 1957, 6, 408.

69 - LOUBATIERES (A.)

"After 12 years experiences : what is the therapeutic value of antidiabetic medications active by the oral route ?"

Diabètes J. OTSMAN ed. Stockholm, 1969, 717-721.

70 - LOUBATIERES (A.), BOUYARD (P.) et FRUTEAU de LACLOS (C.)

"Action du para amino benzène sulfamido isopropyl thiodiazol sur la glycémie, la structure des îlots de Langherans et le métabolisme de l'animal diabétique".

C.R. Soc. Biol. Paris, 1955, 149, 1642.

./...

71 - LOUBATIERES (A.), BOUYARD (P.) et FRUTEAU de LACLOS (C.)

"Analyse du mécanisme de l'action curative que le p. amino benzène sulfamido isopropyl thiodiazol exerce sur le diabète sucré expérimental provoqué par l'alloxane".

C.R. Acad. Sc. Paris, 1955, 149, 515.

72 - LOUBATIERES (A.), BOUYARD (P.) et FRUTEAU de LACLOS (C.)

"Action curative du p. amino benzène sulfamido isopropyl thiodiazol sur le diabète sucré expérimental. Analyse du mécanisme d'action de cette substance ".

Diabète (le Raincy), 1956, 4, 38.

73 - LOUBATIERES (A.), BOUYARD (P.), FRUTEAU de LACLOS (C.)

"Arguments physiologiques récents en faveur de l'origine intrapancréatique de l'action hypoglycémiante et antidiabétique du p. amino benzène sulfamido isopropyl thiodiazol".

C.R. Soc. Biol., 1955, 149, 2187.

74 - LOUBATIERES (A.), BOUYARD (P.), FRUTEAU de LACLOS (C.) et SASSINE (A.)

"Origine intrapancréatique de l'action hypoglycémiante et antidiabétique du p. amino benzène sulfamido isopropyl thiodiazol".

C.R. Acad. Scien. Paris, 1956, 242, 2044.

75 - LOUBATIERES (A.), BOUYARD (P.), FRUTEAU de LACLOS (C.) et SASSINE (A.)

"L'hypophyse et les centres diencéphaliques sont-ils directement impliqués dans l'action hypoglycémiante du p. amino benzène sulfamido isopropyl thiodiazol ?"

C.R. Soc. Biol. Paris, 1956, 150, 770.

./...

76 - LOUBATIERES (A.), BOUYARD (P.), FRUTEAU de LACLOS (C.) et SASSINE (A.)

"Renforcement et prolongation des effets de l'insuline par les sulfamides hypoglycémiants et antidiabétiques".

C.R. Soc. Biol. Paris, 1956, 150, 1601.

77 - LOUBATIERES (A.), GOLDSTEIN (L.), METROPOLITANSKI (J.) et SHAAP (J.)

"Etude expérimentale chez le chien des accidents nerveux irréversibles consécutifs à l'hypoglycémie prolongée provoquée par le sulfo-isopropyl thiodiazol (U.K. 57 ou 2254 RD)".

XLIII Congrès des Médecins aliènistes et neurologistes de France et des pays de langue française, Montpellier, 1942, 415, Masson et Cie Ed. Paris.

78 - LOUBATIERES (A.), MARIANI (M.M.), ALRIC (R.) et CHAPAL (J.)

"Antagonistic mechanism of actions of tolbutamide and diazoxide on insulin secretion".

Tolbutamide.... after ten years. BROOKLODGE symposium, Augusta, Mich. 1967, 103-113. W.J.H. Butterfield and W. van Westernig Ed., Excerpta Medica Foundation. New-York.

79 - MADISON (L.L.)

"The role of insulin in controlling carbohydrate metabolism in the liver".

On the nature and treatment of diabetes. Excerpta Medica Foundation - Leibel B.S. and WRENSHALL G.A. Ed., 1965, Chap. 10, 129-140.

80 - MADISON (L.L.), UNGER (R.M.)

"Comparison of the effects of D.B.I. on the blood glucose concentration and in peripheral glucose utilisation in normal and diabetics subjects".

Symposium on D.B.I., Houston, Fevrier 1959.

./...

81 - MAHOUX (M.)

"Phytothérapie antidiabétique et pancréas endocrine ".

Thèse Pharm., Toulouse, 1960.

82 - MALAISSE (W.), MALAISSE-LAGAE (F.), WRIGHT (P.H.) and ASHMORE (J.)

"Effect on adrenergic and cholinergic agents upon insulin secretion in vitro".

Endocrinology., 1967, Vol. 80 (5), 975-978.

83 - MANCHESTER (K.L.)

"Insulin and protein metabolism in muscle".

On the nature and treatment of diabetes. Leibel B.S and Wrenshall G.A. Ed., Excerpta Medica Foundation, 1965, Chap. 8, 101-115.

84 - MARBLE (A.)

"Combined treatment with sulfonylurea and biguanide compounds" Clinical results".

Diabetes, J. OSTMAN Ed. Excerpta Medica Foundation, 1969, 776-777.

85 - MARTIN (D.B.), RENOLD (A.E.) and DAGENAIS (Y.M.)

"An essay for insulin like activity using rat adipose tissue".

LANCET, 1958, II, 76-77.

86 - MATOS (F.J.A.)

"Selecção de plantas para estudo a traves de abordagens quimicas et farmacológica".

Arquivos do instituto biológico, 1968, Vol. 35, fasc. 2, 46-52.

./...

87 - MEHNERT (H.)

"Experimental investigation of the mode of action of biguanides".

Diabetes. J. OSTMAN Ed. Stockholm, 1969, 755-757.

88 - MEHNERT (H.)

"Blutzuckersen kende diguanid derivate in der behandlung des diabetes mellitus".

Proceedings IV congress of the international diabetes federation, Geneva 1961, vol. I, 700, Ed. Medecine et Hygiène, Genève.

89 - MEHNERT (H.)

"Clinical results of combined therapy of diabetes with biguanides and sulphonylueras ".

Diabetes, J. OSTMAN Ed., Excerpta Medica Foundation, 1969, 772-775.

90 - MEIER (H.)

"Diabetes mellitus in animals - A review ".

Diabetes, 1960, 9, 485-489.

91 - MERKLEN (F.P.)

"Les diabètes expérimentaux".

Vigot Frères Ed., 1952.

92 - MIRSKY (A.), PERISUTTI (G.), DIENGOTT (D.)

"The inhibition of insulinase by hypoglycaemic sulfonamides".

Metabolism, 1956, 5, 156-161.

93 - MOOR (P. de)

"Le diabète alloxanique - Contribution à l'étude de la pathogénie du syndrôme ".

Masson et Cie Ed. Paris, 1953, 60-62.

./...

94 - NATH (M.C.)

"Antimellitus principle".

Chem. Abst., 1949, Tome 43, 366.

95 - NATH (M.C.), BANERJEE (S.R.)

"Investigations on a new antidiabetic principle (Amellin) occuring in nature : I - Studies of some biochemical properties, II - Its effect on glycosuria and hyperglycaemia in cases of human diabetes".

Ann. of Biochemistry and experimental medecine, 1943, III, 55-62 et 63-84.

96 - NIELSEN (R.L.), SWANSON (H.E.), TANNER (D.C.), WILLIAMS (R.H.) O'CONNELL (M.)

"Effect on blood sugar of a new potent hypoglycemic compound".

A.M.A. archives of internal medecine, Feb. 1958, 101, 211.

97 - NOORDEN (G. van)

"Über eine neue im körper vorgebildete, antiglycosurich wirkende substanz".

Klin. Wochens, 1927, XXII, 1041.

98 - OLIAI (M.)

"Les pigments flavoniques de la graine de pistache (Pistacia vera L. ; Anacardiacées)".

Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 1970, 109, 193-194.

99 - PARTURIER et HUGONET (G.)

"Le galega dans le traitement du diabète".

Presse Med., 1935, XIV, 258 et suiv.

./...

100 - PAV (J.)

"Role played by glucagon in glycide metabolism".

Vnitrni Lekar, 1969, 15, (5), 431-434.

101 - PENHOS (J.C.), BLAQUIER (J.A.)

"Revue de la société argentine de biologie". Buenos Ayres, Scéance du 10 Avril 1958, 1392-1393.

102 - PFEIFFER (E.F.), SCHÖFFLING (K.), DITSCHUNEIT (H.) and SIEGLER (R.)

"Pharmacology and mode of action of the hypoglycaemic sulfonylureas".

Oral hypoglycaemic agents. G.D. CAMPBELL Ed., 1969, 48-108.

103 - PIOTROWSKY

"De l'action des vitamines B sur le métabolisme des hydrates de carbone".

Rev. Méd. Suisse Romande, 1937, 57, 212.

104 - PONS (J.A.) and SANTIAGO-STEVENSON (D.)

"Effect of Momordica charantia L. (Cundeamor) in diabetes mellitus".

Puerto Rico Journal of Public Health and tropical medecine, XIX, 196.

105 - PRICE (W.H.), CORI (C.F.) and COLOWICK (S.P.)

"The effect of anterior pituitary extract and of insulin on the hexokinase reaction".

J. Biol. Chem., 1945, 160, 633.

./...

106 - RANDLE (P.J.), CHIR (B.)

"Assay of plasma insulin activity by the rat diaphragm method".

Brit. Med. J., i, 1954, 4873, 1237-40.

107 - RANDLE (P.J.), GARLAND (P.B.), HALES (C.N.), NEWSHOLME (E.A.)

"The glucagon fatty acid cycle - Its role in insulin sensivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitys".

Lancet, 1963, I, 785 et suiv.

108 - RANDLE (P.J.), SMITH (H.G.)

"Regulation of glucose uptake by muscle - 1) The effect of insulin anaerobiosis and all poisons on the uptake of glucose and release of potassium by isolated rat diaphragm".

Biochem. J., 1958, vol. 70, 490-500.

109 - RANDLE (P.J.), SMITH (H.G.)

"Regulation of glucose uptake by muscle - 2) - The effects of insulin, anaerobiosis and cell poisons on the penetration of isolated rat diaphragm bu sugars".

Biochem. J., 1958, vol. 70, 501-508.

110 - RANDLE (P.J.), SMITH (H.G.)

"Regulation of the uptake of glucose by the isolated rat diaphragm".

Biochem. Biophys. Act., 1957, vol. 25 (2), 442-443.

111 - RENOLD (A.E.), CROFFORD (D.B.), BURGI (H.), FROESCH (E.R.)

"Insulin and the metabolism of adipose tissue".

On the nature and treatment of diabetes. Leibel B.S. and Wrenshall G.A. Ed., 1965, Excepta Medica Foundation, Chapt. II, 146-163.

./...

112 - RERUP (C.C.)

"Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells".

Pharmacological reviews, 1970, vol. 22 (4), 485-518.

113 - RIVERA (G.)

"Preliminary chemical and pharmacological studies on "cundeamor" (M. charantia, L.)".

Am. J. Pharm., 1941, Tome 113, 281-297 et 1942, Tome 114, 72-87.

114 - SAMOLS (E.), MARRI (G.) and MARKS (V.)

"Interelationship of glucagon insulin and glucose - The insulinogenic effect of glucagon".

Diabetes, 1966, 15, 857 et suiv.

115 - SAMOLS (E.), TYLER (J.M.) and MIALHE (P.)

"Suppression of pancreatic glucagon release by hypoglycaemic sulfonylureas".

Lancet, 1969, I, 174-176.

116 - SAMOLS (E.), TYLER (J.), REGE (V.P.), MARKS (V.)

"The possible role of glucagon (pancreatic and extrapancreatic) in insulin secretion".

Diabetes Proceeding of the sixth congress of the international diabetes federation, J. OTSMAN Ed. Stockholm, 1969, 446-454.

117 - SANKALE (M.), DEUIL (R.), SIGNATE (S.), DUVAL (J.M.)

"Le diabète sucré chez le noir africain".

Communication aux VIémes Journées Médicales de Dakar, Janvier 1969.

./...

118 - SASSINE (A.), GARY-BOBO (G.), LINDENBERG (A.B.)

"Sur le rôle des structures réticulées de l'espace extracellulaires dans la régulation insulinique de la glycémie au niveau du tissu musculaire".

J. Physiol., 1966, Tome 58, 615.

119 - SIGOGNEAU-JAGODZINSKI (M.), BIBAL-PROT (P.), CHANEZ (M.), BOITEAU (P.), RAKOTO RATSIMAMANGA (A.)

"a- Contribution à l'étude de l'activité hypoglycémiante et antidiabétique d'un principe extrait du Rotra de Madagascar (E. Jambolana, Lam.). b- Contribution à l'étude de l'action d'un principe extrait du Rotra de Madagascar sur la glycémie du rat normal".

C.R. Acad. Sc. Paris, 1967, Tome 264, 1119-1226.

120 - SIMONNET (H.) et TANRET (G.)

"Sur les propriétés hypoglycémiantes du sulfate de galegine".

Bull. Soc. Chim. Biol., 1927, Tome 9, 908-929.

121 - SPAETH-SPITZY

"Die synthese des galegins".

Ber D.D. Chem. Gesell, 1925, Tome 58, 2273 et suiv.

122 - STEINER (D.I.), WILLIAMS (R.H.)

"Action of phenetyl diguanide and related compounds".

Diabetes, 1959, 8, 154.

123 - STERNE (J.)

"Pharmacology and mode of action of the hypoglycaemic guanidine derivates".

Oral hypoglycaemic agents. G.D. Campbell Ed., 1969, 220-245.

./...

124 - STERNE (J.)

"Recherche sur les effets métaboliques de certains biguanides - Application au traitement du diabète".

XIIéme Cours perfectionnement endocrinologie Service Albreaux Pernet, Hôpital LAENNEC, Paris, 23 juin 1959.

125 - STERNE (J.)

"L'état actuel des connaissances sur le mode d'action des diguanides antidiabétiques".

Metabolism clinical and experimental, 1963, 13 (9), 791-798.

126 - STURM (A.), ROHKRAMER (H.) und KAUMANNS (H.)

"Insulin hyperglykamie - Ein beitrag zur frage der korelation : endocrin drusen - vegetatives nerven system".

Acta Neurovegetativa, 1953, 6 (1-2), 127-136.

127 - SUSSMAN (K.E.), VAUGHAN (G.D.), STJERNHOLM (R.M.)

"Factors controlling insulin secretion in the isolated rat pancreas".

Diabetes - J. OSTMAN Ed. Stockholm, 1969, 123-137.

128 - SUTHERLAND (E.W.) and RALL (T.W.)

"The relation of adenosine 3' 5' phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones".

Pharmacol. Ev., 1960, II, 265-300.

129 - TANRET (G.)

"Recherches chimiques et physiologiques sur la graine de Galega".

Thèse doctorat Sc. Nat. Paris, Juin 1917.

./...

130 - TEPPERMAN (J.)

"Physiologie endocrine et métabolique".

Masson et Cie Ed., Paris, 1969, 149-162.

131 - TULLOCH (M.C.)

"Diabetes mellitus in the tropics".

E. and S. Livingstone Ed., London, 1962, 194-197.

132 - TYBERGHEIN (J.M.), WILLIAMS (R.H.)

"Metabolic effect of phenethyldiguanide - A new hypoglycaemic compound".

Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1957, 96, 29-32.

133 - UNGAR (G.), FREEDMAN (L.), SHAPIRO (S.L.)

"Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug".

Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1957, 95, 190-192.

134 - VAIREL (E.)

"Etude pharmacodynamique de quelques dérivés flavoniques".

Thèse, Pharmacie, Paris, 1951.

135 - VALLANCE OWEN (J.), HURLOCK (B.)

"Estimation of plasma insulin by the rat diaphragm method".

Lancet, XI, vol. I, 1954, 68-70.

136 - VALLANCE OWEN (J.)

"Synalbumin, insulin antagonism".

Diabetes Proceeding of the sixth congress of the international diabetes federation. J. OTSMAN Ed., Stockholm, 1969, 243-247.

./...

137 - VIEUBONNAFOUS (J.)

"Contribution à l'étude expérimentale de quelques drogues végétales hypoglycémiantes".

Thèse, Marseille, 1939.

138 - VIGIER (P.)

"Principes et méthodes de la culture de cellules in vitro".

Technique de laboratoire (J. LOISELEUR), Tome II (Chimie clinique) Masson et Cie Ed., 1963, 606-607.

139 - VILLY (V.)

"Essai sur la valeur thérapeutique du Jambul".

Thèse, Paris, 1891.

140 - WALAAS (E.) and WALAAS (O.)

"Effect of insulin on rat diaphragm under anaerobic conditions".

J. Biol. Chem., 195, 367-373.

141 - WESTMAN (S.)

"Development of the obese hyperglycaemic syndrome in mice".

Diabetologia, 1968, 4, 141.

142 - WILLIAMS (R.H.), STEINER (D.F.)

"Summarization of studies relatives to the mecanism of phenethyl biguanide hypoglycaemia".

Metabolism, 1959, VIII, 548-552.

143 - WILLIAMS (R.H.), TANNER (D.C.), ODELL (W.D.)

"Hypoglycaemic action of phenethylamyl and isoamyl diguanide".

Diabete, 1958, 7, 87-92.

./...

144 - WILLIAMS (R.H.), TYBERGHEIN (J.M.), HYPE (P.N.), NIELSEN (R.L.)

"Studies related to the hypoglycemic action of phenetyl diguanide".

Metabolism, 1957, VI, 811-19. (4)

145 - WILLIAMSON (J.R.), LACY (P.E.) and GRISHAN (J.W.)

"Ultrastructural changes in islets of the rat produced by tolbutamide".

Diabetes, 1961, 10, 460.

146 - WINEGRAD (A.I.) and RENOLD (A.E.)

"Studies on rat adipose tissue in vitro - I - Effects of insulin on the metabolism of specifically labeled glucose".

J. Biol. Chem., 1958, 233, 273-276.

147 - WINEGRAD (A.I.), and RENOLD (A.E.)

"Studies on rat adipose tissue in vitro - II - Effects of insulin on the metabolism of specifically labeled glucose".

J. Biol. Chem., 1958, 233, 273-276.

TABLE DES MATIERES

-o-o-o-o-o-
-o-o-o-o-

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE

Chapitre I : le Diabète sucré

- Régulation de la glycémie 9
- Diabète sucré 11

Chapitre II - Médication antidiabétique courante

Insuline

a) - insuline et glycémie 15
b) - " et foie 16
c) - " et utilisation périphérique du glucose 17
d) - sécrétion physiologique..... 18

Sulfamides hypoglycémiants

a) - Sulfamides et glycémie 20
b) - " et pancréas endocrine 20
c) - " et glandes diverses. 21
d) - " et utilisation périphérique du glucose 22
e) - " et insuline 23
f) - " et système nerveux.. 24

Biguanides antidiabétiques

a) - biguanides et glycémies..... 24
b) - " et pancréas endocrine 25
c) - " et glandes diverses. 26
d) - " et réserves glycogéniques 26
e) - " et utilisation périphérique du glucose..... 27
f) - " et insuline 28
g) - " et sulfamides 28

./...

Chapitre III - Médications antidiabétiques d'origine végétale

- Eugenia jambolana 31
- Blighia sapida 33
- Momordica charantia 35
- Anacardium occidentale 36
- Scoparia dulcis 37
- Lagerstroemia speciosa 38
- Galega officinalis 40
- Conclusions 41

DEUXIEME PARTIE : TRAVAUX PERSONNELS

Chapitre I : Matériel

- Généralités sur la drogue expérimentée. 45
a) - Origine botanique 45
b) - Emplois 45
c) - préparations utilisées 47

- Animal choisi

Chapitre II : Méthodes

- Actions physiologiques générales

a) - recherche de l'action cardiovasculaire . 49
b) - " " sur la diurèse .. 50
c) - " " sur le duodénum de rat 51

- Actions sur la glycémie

a) - généralités 51
b) - Prélèvements - dosages 52
c) - administrations des préparations ... 52
d) - méthode d'étude de l'action hypoglycémiante 53
e) - méthode d'étude de l'action antihyperglycémiante 54
f) - expression des résultats 59

- action antidiabétique

a) - diabètes expérimentaux 60
b) - technique d'expérimentation 64

./...

- Action sur la consommation de glucose in vitro

a) - technique générale d'étude 66
b) - expression des résultats 68

Chapitre III - Résultats

- Etude chimique qualitative 69
- Toxicité 71
- Actions physiologiques générales

1°) - action cardiovasculaire 74
2°) - action antispasmodique 76
3°) - action diurétique 76

- Actions sur la glycémie

1°) - Glycémie du rat normal 78
2°) - Variations spontanées de la glycémie du rat normal 81
3°) - actions hypoglycémiante

a) - chez le Rat normal 84
b) - chez le rat hyperglycémique 93

4°) - Potentialisation de l'insuline exogène ... 100
5°) - Action antihyperglycémiante

a) - hyperglycémie au glucose 102
b) - hyperglycémie adrénalinique 108

6°) - Discussion des résultats 116

- Action antidiabétique

1°) - diabète décompensé 126
2°) - diabète compensé 131
3°) - discussion des résultats 131

- Action sur la consommation de glucose

1°) - courbe d'action de l'extrait 136
2°) - Etude in vitro chez le Rat alloxanisé 137
3°) - Discussion des résultats 142

CONCLUSION GENERALE 146

BIBLIOGRAPHIE 153

TABLE DES MATIERES

-o-o-o-o-o-
-o-o-o-o-

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE

Chapitre I : le Diabète sucré

- Régulation de la glycémie 9
- Diabète sucré 11

Chapitre II - Médication antidiabétique courante

Insuline

a) - insuline et glycémie 15
b) - " et foie 16
c) - " et utilisation périphérique du glucose 17
d) - sécrétion physiologique..... 18

Sulfamides hypoglycémiants

a) - Sulfamides et glycémie 20
b) - " et pancréas endocrine 20
c) - " et glandes diverses. 21
d) - " et utilisation périphérique du glucose 22
e) - " et insuline 23
f) - " et système nerveux.. 24

Biguanides antidiabétiques

a) - biguanides et glycémies..... 24
b) - " et pancréas endocrine 25
c) - " et glandes diverses. 26
d) - " et réserves glycogéniques 26
e) - " et utilisation périphérique du glucose..... 27
f) - " et insuline 28
g) - " et sulfamides 28

./...

Chapitre III - Médications antidiabétiques d'origine végétale

- Eugenia jambolana 31
- Blighia sapida 33
- Momordica charantia 35
- Anacardium occidentale 36
- Scoparia dulcis 37
- Lagerstroemia speciosa 38
- Galega officinalis 40
- Conclusions 41

DEUXIEME PARTIE : TRAVAUX PERSONNELS

Chapitre I : Matériel

- Généralités sur la drogue expérimentée. 45
a) - Origine botanique 45
b) - Emplois 45
c) - préparations utilisées 47

- Animal choisi

Chapitre II : Méthodes

- Actions physiologiques générales

a) - recherche de l'action cardiovasculaire . 49
b) - " " sur la diurèse .. 50
c) - " " sur le duodénum de rat 51

- Actions sur la glycémie

a) - généralités 51
b) - Prélèvements - dosages 52
c) - administrations des préparations ... 52
d) - méthode d'étude de l'action hypoglycémiante 53
e) - méthode d'étude de l'action antihyperglycémiante 54
f) - expression des résultats 59

- action antidiabétique

a) - diabètes expérimentaux 60
b) - technique d'expérimentation 64

./...

- Action sur la consommation de glucose in vitro

a) - technique générale d'étude 66
b) - expression des résultats 68

Chapitre III - Résultats

- Etude chimique qualitative 69
- Toxicité 71
- Actions physiologiques générales

1°) - action cardiovasculaire 74
2°) - action antispasmodique 76
3°) - action diurétique 76

- Actions sur la glycémie

1°) - Glycémie du rat normal 78
2°) - Variations spontanées de la glycémie du rat normal 81
3°) - actions hypoglycémiante

a) - chez le Rat normal 84
b) - chez le rat hyperglycémique 93

4°) - Potentialisation de l'insuline exogène ... 100
5°) - Action antihyperglycémiante

a) - hyperglycémie au glucose 102
b) - hyperglycémie adrénalinique 108

6°) - Discussion des résultats 116

- Action antidiabétique

1°) - diabète décompensé 126
2°) - diabète compensé 131
3°) - discussion des résultats 131

- Action sur la consommation de glucose

1°) - courbe d'action de l'extrait 136
2°) - Etude in vitro chez le Rat alloxanisé 137
3°) - Discussion des résultats 142

CONCLUSION GENERALE 146

BIBLIOGRAPHIE 153